

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 09-235227

(43)Date of publication of application : 09.09.1997

(51)Int.Cl.

A61K 31/35
 A61K 31/40
 A61K 31/415
 A61K 31/42
 A61K 31/425
 A61K 31/445
 A61K 31/495
 A61K 31/535
 A61K 31/55
 // C07D311/68
 C07D405/04
 C07D493/04

(21)Application number : 08-344717

(71)Applicant : NISSAN CHEM IND LTD

(22)Date of filing : 25.12.1996

(72)Inventor : TANIGAWA KEIZO
 IKUYORI KAZUHIKO
 SATO MASAYUKI
 YAMASHITA TORU

(30)Priority

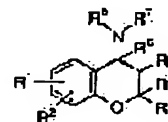
Priority number : 07335562 Priority date : 25.12.1995 Priority country : JP

(54) CARDIAC INSUFFICIENCY TREATING AGENT

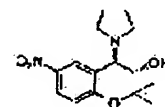
(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a cardiac insufficiency treating agent, containing a compound expressed by a specific chemical structural formula and having strong heart rate reducing activity as an active component and effective for improving cardiac function.

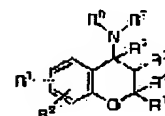
SOLUTION: This agent is composed of a benzopyran derivative of formula I (R1 and R2 are each H, a halogen, an alkylamine, an alkylcarbonyl, etc.; R3 and R4 are each H, an alkyl, etc., or R3 and R4 form a cycloalkyl group together with the carbon to which R3 and R4 are bonded; R5 is OH, etc.; R6 is H, or forms a ring together with R5; R7 and R8 are each H or an alkyl, or form a pyrrolidiny ring, an imidazolidinyl ring, etc., together with the nitrogen atom) or a pharmaceutically permissible salt of the compound. As a compound of formula I, 3,4-dihydro-2,2-dimethyl-6-nitro-trans-4-(1pyrrolidinyl)-2H-1 benzopyran-3-ol of formula II, etc., is cited. A compound of formula III as a compound of formula I is obtained by reacting a compound of formula IV with a compound of the formula NHR7R8.



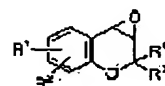
I



II



III



IV

* NOTICES *

JPO and INPIT are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

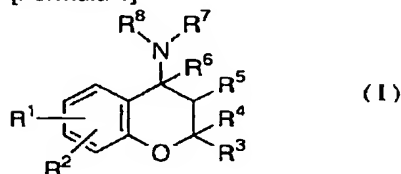
- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.**** shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1]Formula (I)

[Formula 1]



[Independently R¹ and R² among a formula, respectively A hydrogen atom, A halogen atom, a nitro group, a cyano group, a formyl group, an amino group, C₁₋₆ alkylamino group, A JI C₁₋₆ alkylamino group, C₁₋₆ alkyl carbonylamino group, C₁₋₆ alkyl sulfonylamino group, an aminocarbonyl group, C₁₋₆ alkylamino carbonyl group, a JI C₁₋₆ alkylamino carbonyl group, Mean C₁₋₆ alkyl carbonyl group or C₁₋₆ alkoxy carbonyl group, and R³ and R⁴, Mean a hydrogen atom, C₁₋₆ alkyl group, or a phenyl group independently, respectively, or R³ and R⁴ become together, mean C₃₋₆ cycloalkyl group with the carbon atom which they have combined, and R⁵ A hydroxyl group, R⁶ means a hydrogen atom, or it becomes together with R⁵, means [mean C₁₋₆ alkoxy group or C₁₋₆ alkylcarbonyloxy group, or become together with R⁶ and mean combination, and] combination, and R⁷ and R⁸, . [whether a hydrogen atom or C₁₋₆ alkyl group is meant independently, respectively and] With the nitrogen atom which R⁷ and R⁸ became together and they have combined, pyrrolidinyl, Imidazolidinyl, PIRAZORIJINIRU, piperidyl, piperazinyl one, pel hydroazepinyl, 1,3-oxazolidinyl, morpholinyl, 1,3-perhydro oxa AZEPINIRU, 1,4-perhydro oxa AZEPINIRU, 1,3-thiazolysinyl, 1,4-perhydro thia ZORINIRU, . [whether a 1, 3-perhydro thiazolysinyl, 1, and 4-perhydro thiazolysinyl group is meant and] Or R⁷ and R⁸ become together and the pyrrole ring (R⁹ expresses the same meaning as R¹.) which may be arbitrarily replaced by R⁹ with the nitrogen atom which they have combined is meant. The cardiac failure treatment which makes an active principle the salt which can be permitted on the benzopyran derivative expressed by] or its pharmaceutical sciences.

[Claim 2]R¹ and R² independently, respectively A hydrogen atom, a halogen atom, A nitro group, a cyano group, a formyl group, an amino group, C₁₋₆ alkylamino group, A JI C₁₋₆ alkylamino group, C₁₋₆ alkyl carbonylamino group, An aminocarbonyl group, C₁₋₆ alkylamino carbonyl group, or a JI C₁₋₆ alkylamino carbonyl group is meant, C₁₋₆ alkyl group or R³, and R⁴ become together independently, respectively, and R³ and R⁴ mean C₃₋₆ cycloalkyl group with a carbon atom which they have combined, R⁵ means a hydroxyl group or C₁₋₆ alkylcarbonyloxy group, or become together with R⁶ and combination is meant, Mean a hydrogen atom, or R⁶ becomes together with R⁵ and means combination, R⁷ and R⁸. [whether a hydrogen atom or C₁₋₆ alkyl group is meant independently, respectively and] With a nitrogen atom which R⁷ and R⁸ became together and they have combined, pyrrolidinyl, imidazolidinyl, PIRAZORIJINIRU, piperidyl, piperazinyl. . [whether morpholinyl, 1, and 3-thiazolysinyl group is meant and] Or the cardiac failure treatment according to claim 1 which means a pyrrole ring (R⁹ expresses the same meaning as R¹.) which may be arbitrarily replaced by R⁹ with a nitrogen atom which R⁷ and R⁸ became together and they have combined.

[Claim 3]With a nitrogen atom which R⁷ and R⁸ became together and they have combined, pyrrolidinyl, . [whether imidazolidinyl, PIRAZORIJINIRU, piperidyl, piperazinyl one, and a morpholinyl group are meant and] Or the cardiac

failure treatment according to claim 2 which means a pyrrole ring (R^9 expresses the same meaning as R^1 .) which may be arbitrarily replaced by R^9 with a nitrogen atom which R^7 and R^8 became together and they have combined.

[Claim 4]The cardiac failure treatment according to claim 3 which is C_{1-6} alkyl group with same R^3 and R^4 .

[Claim 5]The cardiac failure treatment according to claim 4 whose R^2 is a hydrogen atom, a halogen atom, a cyano group, an amino group, C_{1-6} alkyl carbonylamino group, an aminocarbonyl group, C_{1-6} alkylamino carbonyl group, or a JI C_{1-6} alkylamino carbonyl group.

[Claim 6]The cardiac failure treatment according to claim 5 whose R^2 is a hydrogen atom, a halogen atom, an amino group, or C_{1-6} alkyl carbonylamino group.

[Claim 7] R^1 A hydrogen atom, a halogen atom, a nitro group, a cyano group, a formyl group, An amino group, C_{1-6} alkylamino group, a JI C_{1-6} alkylamino group, The cardiac failure treatment according to claim 6 which is C_{1-6} alkyl carbonylamino group, an aminocarbonyl group, C_{1-6} alkyl carbonylamino group, or a JI C_{1-6} alkylamino carbonyl group.

[Claim 8]The cardiac failure treatment according to claim 7 whose R^1 is a hydrogen atom, a nitro group, a cyano group, C_{1-6} alkyl carbonylamino group, an aminocarbonyl group, C_{1-6} alkylamino carbonyl group, or a JI C_{1-6} alkylamino carbonyl group.

[Claim 9]The cardiac failure treatment according to claim 8 whose R^2 is a hydrogen atom.

[Claim 10]In R^1 , a hydrogen atom and R^2 A methyl carbonylamino group, The cardiac failure treatment according to claim 1 a hydroxyl group and whose R^6 a methyl group and R^5 are hydrogen atoms and R^3 and whose R^4 are pyrrolidinyl groups in a nitrogen atom which R^7 and R^8 became together and they have combined.

[Claim 11]In R^1 , a nitro group and R^2 A methyl carbonylamino group, The cardiac failure treatment according to claim 1 a hydroxyl group and whose R^6 a methyl group and R^5 are hydrogen atoms and R^3 and whose R^4 are pyrrolidinyl groups in a nitrogen atom which R^7 and R^8 became together and they have combined.

[Claim 12]In a nitro group and R^2 , an amino group, R^3 , and R^4 A methyl group, [R^1] The cardiac failure treatment according to claim 1 which R^5 is a hydroxyl group, and R^6 is a hydrogen atom, and is a pyrrolidinyl group in a nitrogen atom which R^7 and R^8 became together and they have combined.

[Claim 13]In a nitro group and R^2 , a hydrogen atom, R^3 , and R^4 A methyl group, [R^1] The cardiac failure treatment according to claim 1 which R^5 is a hydroxyl group, and R^6 is a hydrogen atom, and is a pyrrolidinyl group in a nitrogen atom which R^7 and R^8 became together and they have combined.

[Claim 14]In a nitro group and R^2 , a hydrogen atom, R^3 , and R^4 A methyl group, [R^1] R^5 is a hydroxyl group and R^6 is a hydrogen atom, The cardiac failure treatment according to claim 1 which means a pyrrole ring (R^9 expresses the same meaning as R^1 .) which may be arbitrarily replaced by R^9 with a nitrogen atom which R^7 and R^8 became together and they have combined.

[Translation done.]

* NOTICES *

JP0 and INPIT are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Field of the Invention] This invention relates to the use of the cardiac insufficiency therapy to mammalian including Homo sapiens of a benzopyran derivative who has the activity on pharmaceutical sciences.

[0002]

[Description of the Prior Art] JP,51-1477,A (British JP,1495526,B, U.S. Pat. No. 4048317 item gazette), JP,56-57785,A (European patent No. 28064, a U.S. Pat. No. 4363811 item), Although a possibility that a benzopyran derivative can be used for the therapy of hypertension is indicated in JP,56-57786,A (European patent No. 28449, a U.S. Pat. No. 4366163 item) and WO No. 8501290 gazette (the European patent No. 157843 publication before examination), Reference is not made about a possibility that cardiac insufficiency symptoms can be treated. The cardiac insufficiency which is in the malfunction state of the heart is a disease based on the fall of cardiac contractile force.

The drugs to which myocardial contraction power is made to increase are used for the therapy on clinical.

However, it is supposed at these drugs that it is a problem the myocardial energy excessive consumption based on a heart rate increasing action, and it is said that the vital-prognosis improvement effect in the case of chronic administration has a technical problem. Therefore, development of the drugs which make the burden of myocardial energy consumption ease is desired by decreasing a heart rate.

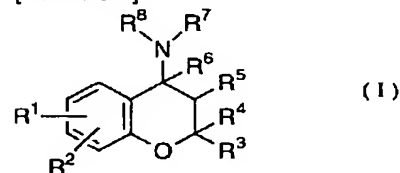
[0003]

[Means for Solving the Problem] In a benzopyran derivative, this invention persons had low antihypertensive effects, as a result of looking for a compound which decreases a heart rate wholeheartedly, they have a bradycardia operation strong against a compound expressed with formula (I), found out that it was useful as a cardiac insufficiency treating agent, and completed this invention.

[0004] This invention is formula (I).

[0005]

[Formula 2]



[0006] [Independently R¹ and R² among a formula, respectively A hydrogen atom, A halogen atom, a nitro group, a cyano group, a formyl group, an amino group, C₁₋₆ alkylamino group, A JI C₁₋₆ alkylamino group, C₁₋₆ alkyl carbonylamino group, C₁₋₆ alkyl sulfonylamino group, an aminocarbonyl group, C₁₋₆ alkylamino carbonyl group, a JI C₁₋₆ alkylamino carbonyl group, Mean C₁₋₆ alkyl carbonyl group or C₁₋₆ alkoxy carbonyl group, and R³ and R⁴, Mean a hydrogen atom, C₁₋₆ alkyl group, or a phenyl group independently, respectively, or R³ and R⁴ become together and mean C₃₋₆ cycloalkyl group, R⁵ means a hydroxyl group, C₁₋₆ alkoxy group, or C₁₋₆ alkylcarbonyloxy group, or becomes together with R⁶ and means combination, R⁶ means a hydrogen atom, or becomes together with R⁵, means combination, and R⁷ and R⁸, .

[whether a hydrogen atom or C₁₋₆ alkyl group is meant independently, respectively and] With the nitrogen atom which R⁷ and R⁸ became together and they have combined, pyrrolidinyl, Imidazolidinyl, PIRAZORIJINIRU, piperidyl, piperazinyl one, pel hydroazepinyl, 1,3-oxazolidinyl, morpholinyl, 1,3-perhydro oxa AZEPINIRU, 1,4-perhydro oxa AZEPINIRU, 1,3-

thiazolysynyl, 1,4-perhydro thia ZORINIRU, . [whether a 1, 3-perhydro thiazolysynyl, 1, and 4-perhydro thiazolysynyl group is meant and] Or R^7 and R^8 become together and the pyrrole ring (R^9 expresses the same meaning as R^1 .) which may be arbitrarily replaced by R^9 with the nitrogen atom which they have combined is meant. It is a cardiac failure treatment which makes an active principle the salt which can be permitted on the benzopyran derivative expressed by] or its pharmaceutical sciences.

[0007]A compound with which this invention is presented has a strong heart rate reduction operation, and it is effective in an improvement of cardiac performance, and it can be used for it as a cardiac failure treatment.

[0008]Next, each substituent of compound (I) with which this invention is presented is explained still more concretely. this detailed in the letter "n" one – normal – "i" – iso – "t" means SEKANDARI "s", and means tertiary and "c" means cyclo.

[0009]As a halogen atom, a fluorine atom, a chlorine atom, a bromine atom, and iodine atoms are mentioned. Preferably, a fluorine atom, a chlorine atom, and a bromine atom are mentioned.

[0010]As a C_{1-6} alkyl group, methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, i-butyl, s-butyl, t-butyl, 1-pentyl, 2-pentyl, 3-pentyl, i-pentyl, neopentyl, t-pentyl, 1-hexyl, 2-hexyl, 3-hexyl, 1-methyl-n-pentyl, 1,1,2-trimethyl n-propyl, 1,2,2-trimethyl n-propyl, 3,3-dimethyl- n-butyl, etc. are mentioned. Preferably, methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, etc. are mentioned.

[0011]As a C_{1-6} alkoxy group, methoxy and ethoxy **n-propoxy, i-propoxy, n-butoxy, i-butoxy, s-butoxy, t-butoxy, 1-pentyloxy, 2-pentyloxy, 3-pentyloxy, i-pentyloxy, Neopentyl oxy, t-pentyloxy, 1-hexyloxy, 2-hexyloxy, 3-hexyloxy, 1-methyl-n-pentyloxy, 1,1,2-trimethyl n-propoxy, 1,2,2-trimethyl n-propoxy, 3,3-dimethyl- n-butoxy, etc. are mentioned. Preferably, methoxy and ethoxy **n-propoxy and i-propoxy are mentioned.

[0012]Cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, etc. are mentioned as a C_{3-6} cycloalkyl group. Preferably, cyclopropyl, cyclobutyl, and cyclohexyl are mentioned.

[0013]As a C_{1-6} alkylamino group, Methylamino, ethylamino, n-propylamino, i-propylamino, c-propylamino, n-butylamino, i-butylamino, s-butylamino, t-butylamino, c-butylamino, 1-pentylamino, 2-pentylamino, 3-pentylamino, i-pentylamino, neopentyl amino **t-pentylamino, c-pentylamino, 1-hexylamino, 2-hexylamino, 3-hexylamino, c-hexylamino, 1-methyl-n-pentylamino, 1,1,2-trimethyl n-propylamino, 1,2,2-trimethyl n-propylamino, 3,3-dimethyl- n-butylamino, etc. are mentioned. Preferably, methylamino, ethylamino, n-propylamino, i-propylamino, and n-butylamino are mentioned.

[0014]As a C_{1-6} alkylamino group, Dimethylamino, diethylamino, di-n-propylamino, di-i-propylamino, Di-c-propylamino, di-n-butylamino, di-i-butylamino, Di-s-butylamino, di-t-butylamino, di-c-butylamino, Di-1-pentylamino, di-2-pentylamino, di-3-pentylamino, Di-i-pentylamino, di-neo pentylamino, di-t-pentylamino, Di-c-pentylamino, di-1-hexylamino, di-2-hexylamino, Di-3-hexylamino, di-c-hexylamino, and di-(1-methyl-n-pentyl)amino **. Di-(1,1,2-trimethyl n-propyl)amino ** di-(1,2,2-trimethyl n-propyl) amino **. Di-(3,3-dimethyl- n-butyl)amino ** methyl(ethyl) amino **. Methyl(n-propyl) amino ** methyl(i-propyl) amino ** methyl(c-propyl) amino **. Methyl(n-butyl) amino ** methyl(i-butyl) amino ** methyl(s-butyl) amino ** methyl(t-butyl) amino ** methyl(c-butyl) amino ** ethyl(n-propyl) amino **. Ethyl(i-propyl) amino ** ethyl(c-propyl) amino ** ethyl(n-butyl) amino **. Ethyl(i-butyl) amino ** ethyl(s-butyl) amino ** ethyl(t-butyl) amino **. Ethyl(c-butyl) amino **n-propyl(i-propyl) amino **. n-propyl(c-propyl) amino **n-propyl(n-butyl) amino **. n-propyl(i-butyl) amino **n-propyl(s-butyl) amino **. n-propyl(t-butyl) amino **n-propyl(c-butyl) amino **. i-propyl(c-propyl) amino **i-propyl(n-butyl) amino **. i-propyl(i-butyl) amino **i-propyl(s-butyl) amino **. i-propyl(t-butyl) amino **i-propyl(c-butyl) amino **. c-propyl(n-butyl) amino **c-propyl(i-butyl) amino **. c-propyl(s-butyl) amino **c-propyl(t-butyl) amino **. c-propyl(c-butyl) amino **n-butyl(i-butyl) amino **n-butyl(s-butyl) amino **n-butyl(t-butyl) amino **n-butyl(c-butyl) amino **i-butyl(s-butyl) amino **. i-butyl(t-butyl) amino **i-butyl(c-butyl) amino **s-butyl(t-butyl) amino **s-butyl(c-butyl) amino **t-butyl(c-butyl) amino ** is mentioned. Preferably, dimethylamino, diethylamino, di-n-propylamino, di-i-propylamino, and di-n-butylamino are mentioned.

[0015]As a C_{1-6} alkyl carbonylamino group, Methyl carbonylamino, ethyl carbonylamino, n-propyl carbonylamino, i-propyl carbonylamino, n-butyl carbonylamino, i-butyl carbonylamino, s-butyl carbonylamino, t-butyl carbonylamino, 1-pentyl carbonylamino, 2-pentyl carbonylamino, 3-pentyl carbonylamino, i-pentyl carbonylamino, Neopentyl carbonylamino, t-pentyl carbonylamino, 1-hexyl carbonylamino, 2-hexyl carbonylamino, 3-hexyl carbonylamino, etc. are mentioned. Preferably, methyl carbonylamino, ethyl carbonylamino, n-propyl carbonylamino, i-propyl carbonylamino, and n-butyl carbonylamino are mentioned.

[0016]As a C_{1-6} alkyl sulfonylamino group, Methylsulfonylamino, ethyl sulfonylamino, n-propyl sulfonylamino, i-propyl sulfonylamino, n-butylsulphonylamino, i-butylsulphonylamino, s-butylsulphonylamino, t-butylsulphonylamino, 1-pentyl sulfonylamino, 2-pentyl sulfonylamino, 3-pentyl sulfonylamino, i-pentyl sulfonylamino, Neopentyl sulfonylamino, t-pentyl sulfonylamino, 1-hexyl sulfonylamino, 2-hexyl sulfonylamino, 3-hexyl sulfonylamino, etc. are mentioned. Preferably, methylsulfonylamino, ethyl sulfonylamino, n-propyl sulfonylamino, i-propyl sulfonylamino, and n-butylsulphonylamino are mentioned.

[0017]As a C₁₋₆ alkylamino carbonyl group, Methylamino carbonyl, ethylamino carbonyl, n-propylamino carbonyl, i-propylamino carbonyl, n-butylamino carbonyl, i-butylamino carbonyl, s-butylamino carbonyl, t-butylamino carbonyl, 1-pentylamino carbonyl, 2-pentylamino carbonyl, 3-pentylamino carbonyl, i-pentylamino carbonyl, Neopentyl aminocarbonyl, t-pentylamino carbonyl, 1-hexylamino carbonyl, 2-hexylamino carbonyl, 3-hexylamino carbonyl, etc. are mentioned. Preferably, methylamino carbonyl, ethylamino carbonyl, n-propylamino carbonyl, i-propylamino carbonyl, and n-butylamino carbonyl are mentioned.

[0018]As a JI C₁₋₆ alkylamino carbonyl group, Dimethylamino carbonyl, diethylamino carbonyl, di-n-propylamino carbonyl, Di-i-propylamino carbonyl, di-c-propylamino carbonyl, Di-n-butylamino carbonyl, di-i-butylamino carbonyl, Di-s-butylamino carbonyl, di-t-butylamino carbonyl, Di-c-butylamino carbonyl, di-1-pentylamino carbonyl, Di-2-pentylamino carbonyl, di-3-pentylamino carbonyl, Di-i-pentylamino carbonyl, di-neopentyl aminocarbonyl, Di-t-pentylamino carbonyl, di-c-pentylamino carbonyl, di-1-hexylamino carbonyl, di-2-hexylamino carbonyl, di-3-hexylamino carbonyl, etc. are mentioned. Preferably, dimethylamino carbonyl, diethylamino carbonyl, di-n-propylamino carbonyl, di-i-propylamino carbonyl, di-c-propylamino carbonyl, and di-n-butylamino carbonyl are mentioned.

[0019]As a C₁₋₆ alkyl carbonyl group, Methylcarbonyl, ethylcarbonyl, n-propylcarbonyl, i-propylcarbonyl, n-butylcarbonyl, i-butylcarbonyl, s-butylcarbonyl, t-butylcarbonyl, 1-pentylcarbonyl, 2-pentylcarbonyl, 3-pentylcarbonyl, i-pentylcarbonyl, neopentyl carbonyl, t-pentylcarbonyl, 1-hexylcarbonyl, 2-hexylcarbonyl, and 3-hexylcarbonyl are mentioned. Preferably, methylcarbonyl, ethylcarbonyl, n-propylcarbonyl, i-propylcarbonyl, and n-butylcarbonyl are mentioned.

[0020]As a C₁₋₆ alkoxy carbonyl group, Carbomethoxy, ethoxycarbonyl, n-carbopropoxy, i-carbopropoxy, n-butoxycarbonyl, i-butoxycarbonyl, s-butoxycarbonyl, t-butoxycarbonyl, 1-pentyloxy carbonyl, 2-pentyloxy carbonyl, 3-pentyloxy carbonyl, i-pentyloxy carbonyl, Neopentyl oxycarbonyl, t-pentyloxy carbonyl, 1-hexyloxy carbonyl, 2-hexyloxy carbonyl, 3-hexyloxy carbonyl, etc. are mentioned. Preferably, carbomethoxy, ethoxycarbonyl, n-carbopropoxy, i-carbopropoxy, n-butoxycarbonyl, i-butoxycarbonyl, s-butoxycarbonyl, and t-butoxycarbonyl are mentioned.

[0021]Next compound is mentioned as a desirable compound used for this invention.

[0022]R¹ and R² independently, respectively (1) A hydrogen atom, A halogen atom, a nitro group, a cyano group, a formyl group, an amino group, C₁₋₆ alkylamino group, A JI C₁₋₆ alkylamino group, C₁₋₆ alkyl carbonylamino group, An aminocarbonyl group, C₁₋₆ alkylamino carbonyl group, or a JI C₁₋₆ alkylamino carbonyl group is meant, C₁₋₆ alkyl group or R³, and R⁴ become together independently, respectively, and R³ and R⁴ mean C₃₋₆ cycloalkyl group with a carbon atom which they have combined, R⁵ means a hydroxyl group or C₁₋₆ alkylcarbonyloxy group, or become together with R⁶ and combination is meant, Mean a hydrogen atom, or R⁶ becomes together with R⁵ and means combination, R⁷ and R⁸ with a nitrogen atom which a hydrogen atom or C₁₋₆ alkyl group was meant independently, respectively, or R⁷ and R⁸ became together, and they have combined Pyrrolidinyl, imidazolidinyl, PIRAZORIJINIRU, piperidyl, . [whether piperazinyl, morpholinyl, 1, and 3-thiazolysinyl group is meant and] With or a nitrogen atom which R⁷ and R⁸ became together and they have combined. A salt which can be permitted on a benzopyran derivative expressed with formula (I) which means a pyrrole ring (R⁹ expresses the same meaning as R¹.) which may be arbitrarily replaced by R⁹, or its pharmaceutical sciences.

[0023]With a nitrogen atom which R⁷ and R⁸ became together and they have combined, (2) Pyrrolidinyl, . [whether imidazolidinyl, PIRAZORIJINIRU, piperidyl, piperazinyl one, and a morpholinyl group are meant and] Or a compound of the above-mentioned (1) statement which means a pyrrole ring (R⁹ expresses the same meaning as R¹.) which may be arbitrarily replaced by R⁹ with a nitrogen atom which R⁷ and R⁸ became together and they have combined.

[0024](3) A compound of the above-mentioned (2) statement which is C₁₋₆ alkyl group with same R³ and R⁴.

[0025](4) A compound of the above-mentioned (3) statement whose R² is a hydrogen atom, a halogen atom, a cyano group, an amino group, C₁₋₆ alkyl carbonylamino group, an aminocarbonyl group, C₁₋₆ alkylamino carbonyl group, or a JI C₁₋₆ alkylamino carbonyl group.

[0026](5) A compound of the above-mentioned (4) statement whose R² is a hydrogen atom, a halogen atom, an amino group, or C₁₋₆ alkyl carbonylamino group.

[0027]R¹ (6) A hydrogen atom, a halogen atom, a nitro group, a cyano group, A formyl group, an amino group, C₁₋₆ alkylamino group, a JI C₁₋₆ alkylamino group, A compound of the above-mentioned (5) statement which is C₁₋₆ alkyl carbonylamino group, an aminocarbonyl group, C₁₋₆ alkyl carbonylamino group, or a JI C₁₋₆ alkylamino carbonyl group.

[0028](7) A compound of the above-mentioned (6) statement whose R^1 is a hydrogen atom, a nitro group, a cyano group, C_{1-6} alkyl carbonylamino group, an aminocarbonyl group, C_{1-6} alkylamino carbonyl group, or a $JI\ C_{1-6}$ alkylamino carbonyl group.

[0029](8) A compound of the above-mentioned (7) statement whose R^2 is a hydrogen atom.

[0030]In R^1 , a hydrogen atom and R^2 (9) A methyl carbonylamino group, In R^3 and R^4 , a methyl group and R^5 A hydroxyl group, A salt which can be permitted on a benzopyran derivative which R^6 is a hydrogen atom and is expressed with formula (I) which is a pyrrolidinyl group with a nitrogen atom which R^7 and R^8 became together and they have combined, or its pharmaceutical sciences.

[0031]In R^1 , a nitro group and R^2 (10) A methyl carbonylamino group, In R^3 and R^4 , a methyl group and R^5 A hydroxyl group, A salt which can be permitted on a benzopyran derivative which R^6 is a hydrogen atom and is expressed with formula (I) which is a pyrrolidinyl group with a nitrogen atom which R^7 and R^8 became together and they have combined, or its pharmaceutical sciences.

[0032]In a nitro group and R^2 , an amino group, R^3 , and R^4 (11) A methyl group, [R^1] A salt which can be permitted on a benzopyran derivative which R^5 is a hydroxyl group, and R^6 is a hydrogen atom, and is expressed with formula (I) which is a pyrrolidinyl group with a nitrogen atom which R^7 and R^8 became together and they have combined, or its pharmaceutical sciences.

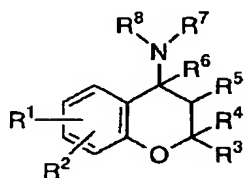
[0033]In a nitro group and R^2 , a hydrogen atom, R^3 , and R^4 (12) A methyl group, [R^1] A salt which can be permitted on a benzopyran derivative which R^5 is a hydroxyl group, and R^6 is a hydrogen atom, and is expressed with formula (I) which is a pyrrolidinyl group with a nitrogen atom which R^7 and R^8 became together and they have combined, or its pharmaceutical sciences.

[0034]In a nitro group and R^2 , a hydrogen atom, R^3 , and R^4 (13) A methyl group, [R^1] R^5 is a hydroxyl group and R^6 is a hydrogen atom, With a nitrogen atom which R^7 and R^8 became together and they have combined. A salt which can be permitted on a benzopyran derivative expressed with formula (I) which means a pyrrole ring (R^9 expresses the same meaning as R^1 .) which may be arbitrarily replaced by R^9 , or its pharmaceutical sciences.

[0035]Although an example of a compound which can be used for this invention is shown below, this invention is not restricted to these. Me -- a methyl group -- Et -- an ethyl group -- Pr means a propyl group, Bu means a butyl group, and Ac means an acetyl group ($COCH_3$).

[0036]

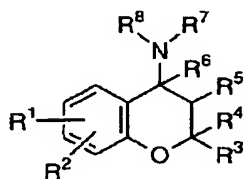
[Formula 3]



R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
6-NO ₂	H	Me	Me	OH	H	Me	Me
6-NO ₂	H	Me	Me	OH	H	Et	Et
6-NO ₂	H	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -	
6-NO ₂	H	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₃ -	
6-NO ₂	H	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₆ -	
6-NO ₂	H	Me	Me	OAc	H	-(CH ₂) ₃ -	
6-NO ₂	H	Et	Et	OH	H	Me	Me
7-NO ₂	H	Me	Me	OH	H	Me	Me
7-NO ₂	H	Me	Me	OH	H	Et	Et
7-NO ₂	H	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -	
7-NO ₂	H	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₅ -	
7-NO ₂	H	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₆ -	
7-NO ₂	H	Me	Me	OAc	H	-(CH ₂) ₃ -	
7-NO ₂	H	Et	Et	OH	H	Me	Me
6-NO ₂	7-AcHN	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -	
6-NO ₂	7-NH ₂	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -	
6-AcHN	7-NO ₂	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -	
6-NH ₂	7-NO ₂	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -	

[0037]

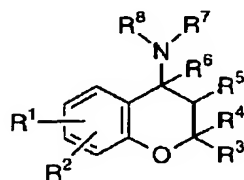
[Formula 4]



R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
6-NH ₂	H	Me	Me	OH	H	Me	Me
6-NH ₂	H	Me	Me	OH	H	Et	Et
6-NH ₂	H	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -	
6-NH ₂	H	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₃ -	
6-NH ₂	H	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₆ -	
6-NH ₂	H	Me	Me	OAc	H	-(CH ₂) ₃ -	
6-NH ₂	H	Et	Et	OH	H	Me	Me
7-NH ₂	H	Me	Me	OH	H	Me	Me
7-NH ₂	H	Me	Me	OH	H	Et	Et
7-NH ₂	H	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -	
7-NH ₂	H	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₃ -	
7-NH ₂	H	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₆ -	
7-NH ₂	H	Me	Me	OAc	H	-(CH ₂) ₃ -	
7-NH ₂	H	Et	Et	OH	H	Me	Me
7-AcHN	H	Me	Me	OH	H	Me	Me
7-AcHN	H	Me	Me	OH	H	Et	Et
7-AcHN	H	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -	
7-AcHN	H	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₅ -	
7-AcHN	H	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₆ -	
7-AcHN	H	Me	Me	OAc	H	-(CH ₂) ₃ -	
7-AcHN	H	Et	Et	OH	H	Me	Me

[0038]

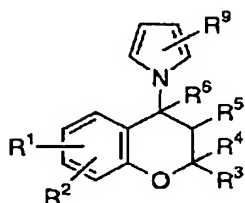
[Formula 5]



R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
6-AcHN	H	Me	Me	OH	H	Me	Me
6-AcHN	H	Me	Me	OH	H	Et	Et
6-AcHN	H	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -	
6-AcHN	H	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₃ -	
6-AcHN	H	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₆ -	
6-AcHN	H	Me	Me	OAc	H	-(CH ₂) ₅ -	
6-AcHN	H	Et	Et	OH	H	Me	Me
6-NH ₂	H	n-Pr	n-Pr	OH	H	Me	Me
6-NH ₂	H	-(CH ₂) ₂ -		OH	H	Et	Et
6-NH ₂	7-NO ₂	-(CH ₂) ₂ -		OH	H	-(CH ₂) ₄ -	
6-NO ₂	H	-(CH ₂) ₄ -		OH	H	-(CH ₂) ₃ -	
6-NO ₂	H	n-Pr	n-Pr	OAc	H	-(CH ₂) ₆ -	
6-NO ₂	7-AcHN	n-Bu	n-Bu	OH	H	Me	Me
6-AcHN	H	n-Pr	n-Pr	OH	H	-(CH ₂) ₄ -	
6-AcHN	H	-(CH ₂) ₄ -		OAc	H	-(CH ₂) ₄ -	
6-AcHN	7-NO ₂	-(CH ₂) ₂ -		OH	H	-(CH ₂) ₄ -	

[0039]

[Formula 6]



R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷
6-AcHN	H	Me	Me	OH	H	3'-Me
6-AcHN	H	Me	Me	OH	H	H
6-AcHN	H	Me	Me	OH	H	3'-Br
6-AcHN	H	Me	Me	OH	H	3'-F
6-AcHN	H	Me	Me	OH	H	CHO
6-AcHN	H	Me	Me	OAc	H	H
6-AcHN	H	Et	Et	OH	H	H
6-NH ₂	H	n-Pr	n-Pr	OH	H	2'-Me
6-NH ₂	H	-(CH ₂) ₂ -		OH	H	3'-Et
6-NH ₂	7-NO ₂	-(CH ₂) ₂ -		OH	H	2'-Me
6-NO ₂	H	-(CH ₂) ₅ -		OH	H	H
6-NO ₂	H	Me	Me	OAc	H	H
6-NO ₂	7-AcHN	n-Bu	n-Bu	OH	H	3'-Me
7-NO ₂	H	Me	Me	OH	H	H
6-AcHN	H	n-Pr	n-Pr	OH	H	2'-Me
6-AcHN	H	-(CH ₂) ₅ -		OAc	H	3'-Br
6-AcHN	7-NO ₂	Me	Me	OH	H	H

[0040]The compound with which this invention is presented can be used for the use of this invention like racemate, although it has asymmetrical carbon in the 3rd place of a pyran ring, and the 4th place and the optically active substance based on this asymmetrical carbon exists. The relative configuration of the 3rd place and the 4th place of a pyran ring is a transformer. When it is a compound which can form a salt, the salt which can be permitted on the pharmaceutical sciences can also be used as an active principle.

[0041]

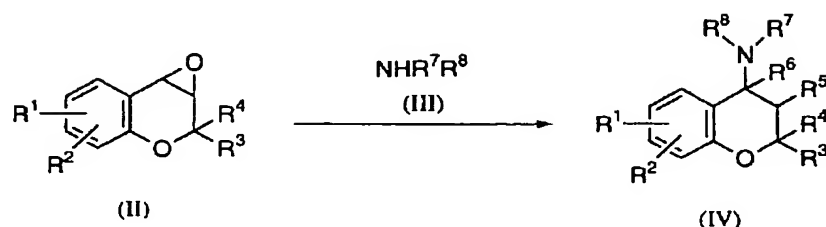
[Embodiment of the Invention]

[0042]Next, the process of the compound with which this invention is presented is explained.

[0043]With the nitrogen atom which R⁷ and R⁸ meant the hydrogen atom or C₁₋₆ alkyl group independently among the compounds expressed by general formula (I), respectively, or R⁷ and R⁸ became together, and they have combined, pyrrolidinyl, imidazolidinyl, PIRAZORIJINIRU, piperidyl, piperazinyl one, pel hydroazepinyl, 1,3-oxazolidinyl, morpholinyl, 1,3-perhydro oxa AZEPINIRU, 1,4-perhydro oxa AZEPINIRU, 1,3-thiazolysiny, 1,4-perhydro thia ZORINIRU, As shown in the following reaction formula, the compound (expressed by general formula (IV)) which means a 1, 3-perhydro thiazolysiny, 1, and 4-perhydro thiazolysiny group, It will be obtained if the compound expressed by general formula (II) and the compound expressed by general formula (III) are made to react among an inert solvent. R⁵ is a hydroxyl group among formula (IV), and R⁶ is a hydrogen atom.

[0044]

[Formula 7]



[0045]The following are raised as a solvent used for a reaction of a compound expressed by general formula (II) and a compound expressed by general formula (III). An amide system solvent represented by a sulfoxide series solvent, dimethylformamide, or dimethylacetamide represented with dimethyl sulfoxide, Ethyl ether, dimethoxyethane, or an ether system solvent represented by a tetrahydrofuran, Alcoholic solvent represented by a halogen system solvent, methanol, ethanol, or propanol represented by dichloromethane, chloroform, and a dichloroethane is mentioned. It can also react on condition of a non-solvent. Alcoholic solvent is mentioned preferably.

[0046]Reaction temperature is to flowing-back temperature of a reactional solvent usually used from -20 **, and is 60 ** - 100 ** preferably.

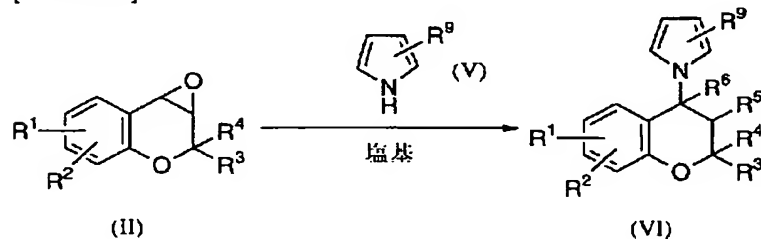
[0047]Ranges of compound (III) / compound (II) are 0.5-4.0, and ranges of a mole ratio of reaction raw materials are 1.0-2.0 preferably.

[0048]A compound expressed by general formula (II) is obtained by a known method (for example, J.Med.Chem.1983, 26, 1582 and J.Med.Chem.1984, 27, 1127).

[0049]As shown in the following reaction formula, a compound (expressed by general formula (VI)) which means a pyrrole ring with a nitrogen atom which R⁷ and R⁸ became together, combined among compounds expressed by general formula (I), and they have combined, It will be obtained if a compound expressed by general formula (II) and a compound expressed by general formula (V) are made to react the bottom of existence of a base, and among an inert solvent. R⁵ is a hydroxyl group among formula (VI), and R⁶ is a hydrogen atom.

[0050]

[Formula 8]



[0051]The following are raised as a solvent used for the reaction of the compound expressed by general formula (II) and the compound expressed by general formula (V). The amide system solvent represented by the sulfoxide series solvent, dimethylformamide, or dimethylacetamide represented with dimethyl sulfoxide, Ethyl ether, dimethoxyethane, or the ether system solvent represented by a tetrahydrofuran, The alcoholic solvent represented by the halogen system solvent, methanol, ethanol, or propanol represented by dichloromethane, chloroform, and a dichloroethane is mentioned. It can also react on condition of a non-solvent. A sulfoxide series solvent and an amide system solvent are mentioned preferably.

[0052]As a base, sodium hydride, potassium hydride, and potassium t-butoxide is mentioned, and sodium hydride is mentioned preferably.

[0053]Reaction temperature is to flowing-back temperature of a reactional solvent usually used from -20 **, and is 0 ** - 60 ** preferably.

[0054]Ranges of a base / compound (V) are 0.5-2.0, and ranges of a mole ratio of reaction raw materials are 1.0-1.5 preferably.

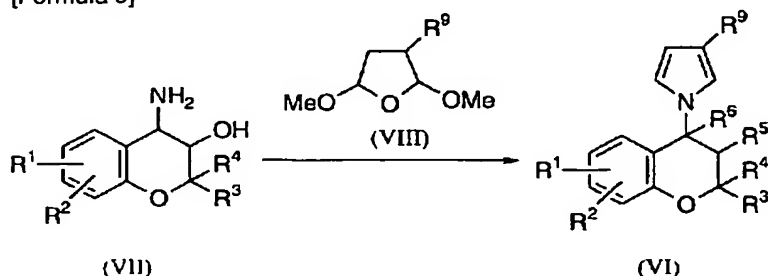
[0055]Ranges of compound (V) / compound (II) are 0.5-2.0, and ranges of a mole ratio of reaction raw materials are 1.0-2.0 preferably.

[0056]A compound (expressed by general formula (VI)) which means a pyrrole ring with a nitrogen atom which R⁷ and R⁸ became together among compounds expressed by general formula (I), and they have combined, A compound expressed by general formula (VII) easily obtained by processing general formula (II) with ammonia as shown in the following

reaction formula (conversion to a compound of general formula (VII) of general formula (II) from a compound is known, and) For example, it can attain according to a method indicated to JP,58-67683,A, JP,58-188880,A, and JP,58-201776,A. It is obtained even if it makes a compound expressed by general formula (VIII) react the bottom of existence of an acid catalyst, and among an inert solvent. R^5 is a hydroxyl group among formula (VI), and R^6 is a hydrogen atom.

[0057]

[Formula 9]



[0058]The following are mentioned as a solvent used for the reaction of compound (VII) and compound (VIII). The amide system solvent represented by the sulfoxide series solvent, dimethylformamide, or dimethylacetamide represented with dimethyl sulfoxide, It can also react on condition of the halogen system solvent represented by the ether system solvent, the dichloromethane, chloroform, and the dichloroethane which are represented by ethyl ether, dimethoxyethane, or a tetrahydrofuran, and a non-solvent. An acid catalyst may be used as a solvent as it is.

[0059]Reaction temperature is usually to the flowing-back temperature of the reactional solvent used from under ice-cooling.

[0060]The ranges of compound (VIII) / compound (VII) are 0.5-4.0, and the ranges of the mole ratio of reaction raw materials are 1.0-2.0 preferably.

[0061]As an acid catalyst to be used, chloride, sulfuric acid, formic acid, acetic acid, and propionic acid are mentioned.

[0062]Composition of an optically active substance is attained among compounds expressed by general formula (VII) by using a method (JP,3-141286,A, a U.S. Pat. No. 5097037 item publication before examination, the European patent No. 409165 publication before examination) of carrying out optical resolution of the racemate. Composition of an optically active substance of a compound expressed by general formula (II) is attained by using a method (JP,5-301878,A, the European patent No. 535377 publication before examination, a U.S. Pat. No. 5420314 item publication before examination) by an asymmetric synthesis.

[0063]As mentioned above, this invention persons found out having a heart rate reduction operation strong against a compound expressed with general formula (I). There is no cardiodepressant action and it has a heart rate reduction operation, and reduction of myocardium oxygen consumption based on this operation eases a movement burden of a myocardium, an antianginal operation is shown, and an antiarrhythmic action can also be further considered suddenly by extension of effective refractory period. Therefore, it is expected that a compound concerning this invention will be useful also for a therapy which mainly considered a therapy and a heart rate reduction operation of a cardiovascular disorder after taking into consideration oxygen consumption, energy expenditure, or a metabolic turnover in connection with heart movement. For example, a treating agent of a cardiovascular disorder which induces cardiac insufficiency as an anti-cardiac insufficiency agent of mammalian including Homo sapiens, For example, it is useful as an ischemic-heart-disease treating agent, an antibody liquid reservoir agent, a pulmonary-hypertension treating agent, a valvular-disease treating agent, a congenital-heart-disease treating agent, a myocardial disease treating agent, a pulmonary-edema treating agent, an angina-of-effort treating agent, a myocardial infarction treating agent, an antiarrhythmic drug, and an antifibrillatory agent.

[0064]This invention provides a medicinal composition containing an effective quantity of a compound expressed with general formula (I) to these therapies.

[0065]As a dosage form of a compound concerning this invention, internal use by parenteral administration by injections (the inside of hypodermic and a vein, intramuscular, intraperitoneal injection), an ointment, suppositories, aerosols, etc. or a tablet, capsule, granule, a pill, syrups, liquids and solutions, an emulsion, a suspension agent, etc. can be raised.

[0066]The above containing a compound concerning this invention is pharmacological, or a veterinary constituent contains about 0.1 to 30% for a compound concerning this invention preferably about 0.01 to 99.5% to weight of all the constituents.

[0067]In addition to a constituent containing a compound concerning this invention, or this compound, a compound

[activity / in veterinary medicine / pharmacologically / others / or] can be included. These constituents can include plurality of a compound concerning this invention.

[0068]A clinical dose of a compound with which this invention is presented may carry out **** increase and decrease at a grade or a medication method of age, weight, a patient's susceptibility, and condition. usually, an effective dose – adult day 0.001mg/kg- it is about 0.01 mg/kg-20 mg/kg preferably 50 mg/kg. However, quantity besides the above-mentioned range can also be used as occasion demands.

[0069]A compound with which this invention is presented is pharmaceutical-preparation-ized for administration by a conventional means of medicine manufacture. A tablet for internal use, a capsule, a granule, and a pill Namely, an excipient, for example, white soft sugar, Milk sugar, grape sugar, starch, mannite; A binding material, for example, hydroxypropylcellulose, Syrup, gum arabic, gelatin, sorbitol, tragacanth, methyl cellulose, Polyvinyl pyrrolidone; Disintegrator, for example, starch, carboxymethyl cellulose, or its calcium salt, Microcrystalline cellulose, polyethylene-glycol; lubricant, for example, talc, magnesium stearate or calcium, silica; it is prepared using lubricant, for example, lauryl acid sodium, glycerol, etc.

[0070]Injections, liquids and solutions, an emulsion, suspension, syrups, and aerosols, A solvent of an active ingredient, for example, water, ethyl alcohol, isopropyl alcohol, Propylene glycol, a 1,3-butylene glycol, a polyethylene glycol; A surface-active agent, For example, a sorbitan fatty acid ester, polyoxyethylene sorbitan fatty acid ester, Polyoxyethylene fatty acid ester, polyoxyethylene ether of hydrogenation castor oil, Lecithin; it is prepared using ester of crude rubber; preservatives, for example, parahydroxybenzoic acid, such as cellulotics, such as suspension, for example, carboxymethyl sodium salt, and methyl cellulose, tragacanth, and gum arabic, a benzalkonium chloride, sorbic acid salt, etc.

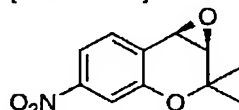
[0071]White vaseline, a liquid paraffin, higher alcohol, macrogol ointment, hydrophilic ointment, an aqueous gel base, etc. are used for ointment which is percutaneous absorption type pharmaceutical preparation, for example. Suppositories are prepared using cacao oil, a polyethylene glycol, lanolin, fatty acid triglyceride, a coconut oil, polysorbate, etc.

[0072]

[Example]Hereafter, although this invention is explained in full detail in the example, this invention is not limited to these examples at all.

[0073]The synthetic example 1 [0074]

[Formula 10]

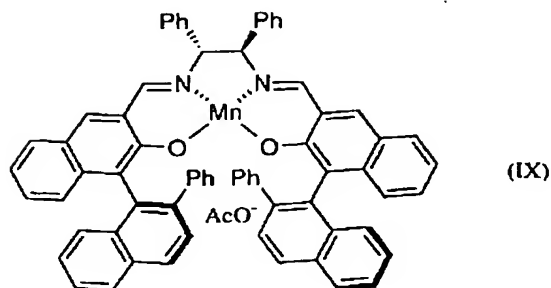


[0075]Optical activity 3,4-epoxy-3,4-dihydro-2,2-dimethyl- 7 - Nitro 2H-1-benzopyran 2,2-dimethyl- 7-nitro 2H-1-benzopyran (1.026 g) 5.0mmol, 4-phenylpyridine- N-oxide (17.1 mg) 0.10mmol, manganese SAREN complex (IX)(see lower type) 51.8mg, 0.05mmol (this compound is known and can be compounded according to U.S. Pat. No. 5420314.) was dissolved in the methylene chloride (7.5 ml), and it was dropped at 0 **, having covered 3.4 ml (1.77 mol/l) of sodium hypochlorite for 10 minutes. 0.6 ml of sodium hypochlorite after 1 hour was stirred at 0 more ** for 1 hour, after adding 0.3 ml of sodium hypochlorite 2 hours afterward. After separating a methylene chloride layer, chloroform extracted the water layer twice. The solvent was distilled off and brown oil was obtained, after having doubled the organic layer, washing with water and drying with sodium sulfate. This oil was given to silica gel column chromatography (an elution solvent, hexane: ethyl acetate =9:1 (V/V)), and the title compound (1.026 g, 93%) was obtained as oil.

[0076]¹H-NMR (CDCl₃). delta: 1.27(s, 3H), 1.59(s, 3H), 3.48(d, J=4.5Hz, 1H), 3.89(d, J=4.5Hz, 1H), 7.32(d, J=8Hz, 1H), 7.48-7.81(m, 2H optical purity > 99% [column: – mobile phase:hexane / isopropanol =4/[Chiralcel OJ (made by Daicel Chemical Industries, Ltd.), and] 1, detection wave length:254nm, and rate-of-flow:0.5-ml part [for /], column temperature:40 **, and retention time:17.0-minute (optical isomer is 35.9 minutes)]

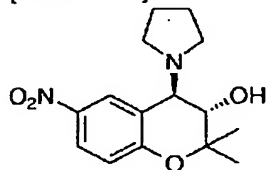
[0077]

[Formula 11]



[0078]The synthetic example 2 [0079]

[Formula 12]

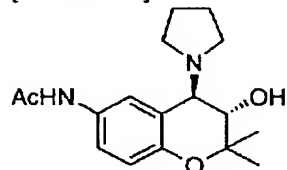


[0080]3,4-dihydro-2,2-dimethyl- 6-nitro transformer 4-(1-pyrrolidinyl)-2H-1-benzopyran 3-all 3,4-epoxy-3,4-dihydro-2,2-dimethyl- 6-nitro 2H-1-benzopyran (790 mg) After dissolving 3.6mmol in ethanol (9 ml), pyrrolidine (450microl, 5.4mmol) was added and heating flowing back was performed for 1 hour. The solvent was distilled off and brown oil was obtained, after cooling to a room temperature. This oil was given to silica gel column chromatography (an elution solvent, hexane: ethyl acetate =5:1 (v/v)), and the title compound (624 mg, 59%) was obtained as a yellow crystal.

[0081]¹H-NMR (CDCl₃). delta: 1.26 (s, 3H), 2.03(s, 3H), 1.75-2.05(m, 4H), 2.71-3.19(m, 5H), 3.55(d, J=10Hz, 1H), 3.99 (d, J=10Hz, 1H), 6.75 (d, J = 9 Hz) 1H and 7.78-7.83(m, 2H)MS : 292 (M⁺), 221 (100%), 203 (53%), and 163 (43%) [0082]

The synthetic example 3 [0083]

[Formula 13]

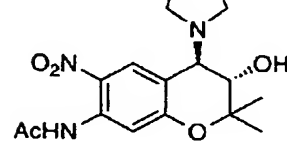


[0084]6-acetylamino 3,4-dihydro-2,2-dimethyl- transformer 4-(1-pyrrolidinyl)-2H-1-benzopyran 3-all 6-acetylamino 3,4-epoxy-3,4-dihydro-2,2-dimethyl- 2H-1-benzopyran (960 mg) After dissolving 4.1mmol in ethanol (20 ml), pyrrolidine (410microl, 4.9mmol) was added and heating flowing back was performed for 1.5 hours. The solvent was distilled off and brown oil was obtained, after cooling to a room temperature. This oil was given to silica gel column chromatography (an elution solvent, methanol: ethyl acetate =20:1 (V/V)), and the title compound (1.229 g, 98%) was obtained as a yellow crystal.

[0085]¹H-NMR (CDCl₃). delta: J= 10 Hz of 1.20(s, 3H), 1.48(s,3H), 1.71-2.21(m, 4H), 2.11(s, 3H), 2.68-3.23(m, 5H), 3.51 (d, J=10Hz, 1H), 3.92(d, 1H, 6.64 (d, J= 9 Hz, 1H), 6.84-7.09 (m, 1H), 7.12-7.42 (m, 1H), and 7.51-7.67(m, 1H)MS : 304 (M⁺), 232 (100%), and 173 (45%) [0086]

The synthetic example 4 [0087]

[Formula 14]

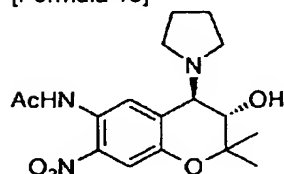


[0088]6-acetylamino 3,4-dihydro-2,2-dimethyl- transformer 4-(1-pyrrolidinyl)-2H-1-benzopyran 3-all 7-acetylamino 3,4-epoxy-3,4-dihydro-2,2-dimethyl- 6-nitro 2H-1-benzopyran. After dissolving (606 mg, 2.2mmol) in ethanol (23 ml), pyrrolidine (275microl, 3.3mmol) was added and heating flowing back was performed for 1 hour. The solvent was distilled off and brown oil was obtained, after cooling to a room temperature. This oil was given to silica gel column chromatography (an elution solvent, hexane: ethyl acetate =3:1 (v/v)), and the title compound (582 mg, 76%) was

obtained as a yellow crystal.

[0089]¹H-NMR (CDCl₃) delta: 1.25 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.70-2.12 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.83-3.16. m, 5 H), 3.50(d, J=10Hz, 1H), 3.93(d, J=10Hz, 1H), 8.10(s,2H), 10.33-10.56(brs, 1H)MS : 350(M+1), 277(100%), and 232 (68%). 162 (56%)[0090]The synthetic example 5 [0091]

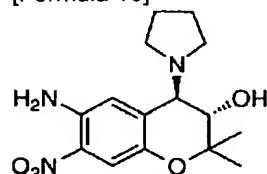
[Formula 15]



[0092]The 6-acetyl-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-7-nitro transformer 4-(1-pyrrolidinyl)-2H-1-benzopyran 3-all 6-acetyl-3,4-epoxy-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-7-nitro 2H-1-benzopyran (1.11 g) After dissolving 4.0mmol in ethanol (20 ml), pyrrolidine (0.57 g, 8.0mmol) was added and heating flowing back was performed for 1 hour. The solvent was distilled off and brown oil was obtained, after cooling to a room temperature. This oil was given to silica gel column chromatography (an elution solvent, hexane: ethyl acetate =2:1 (v/v)), and the title compound (197 mg, 14%) was obtained as a yellow crystal.

[0093]¹H-NMR (CDCl₃). delta: J= 10 Hz of 1.22(s, 3H), 1.49(s,3H), 1.75-2.08(m, 4H), 2.21(s, 3H), 2.62-3.29(m, 5H), 3.50 (d, J=10Hz, 1H), 3.95(d, 1H, 7.47 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), and 9.62-10.02(brs, 1H)MS : 349 (M⁺), 277 (100%), 218 (41%), and 162 (28%) [0094]The synthetic example 6 [0095]

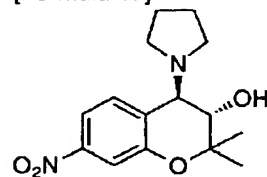
[Formula 16]



[0096]6-amino-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-7-nitro transformer 4-(1-pyrrolidinyl)-2H-1-benzopyran 3-all 6-acetyl-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-7-nitro transformer 4-. After dissolving a (1-pyrrolidinyl)-2H-1-benzopyran 3-oar (2.54 g, 7.3mmol) in ethanol (20 ml), chloride (1.50g) and water (1.5g) were added 35%, and heating flowing back was performed for 2 hours. After cooling to a room temperature, water was added, saturated sodium bicarbonate solution neutralized, and chloroform extracted 4 times. The solvent was distilled off, after doubling the chloroform layer and drying with sodium sulfate. The obtained residue was given to silica gel column chromatography (an elution solvent, hexane: ethyl acetate =1:2 (v/v)), and the title compound (2.22 g, 99%) was obtained as a brown crystal.

¹H-NMR (CDCl₃). delta: 1.20(s, 3H), 1.46(s,3H), 1.65-2.20(m, 4H), 2.71-3.26(m, 5H), 3.63(d, J=10Hz, 1H), 4.43(d, J=10Hz, 1H), 5.54-6.05 ([brs and] 2H), 6.83(s, 1H), 7.46(s, 1H) [0097]The synthetic example 7 [0098]

[Formula 17]

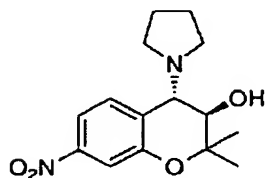


[0099]3,4-dihydro-2,2-dimethyl-7-nitro transformer 4-(1-pyrrolidinyl)-2H-1-benzopyran 3-all 3,4-epoxy-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-7-nitro 2H-1-benzopyran (812 mg) After dissolving 3.7mmol in ethanol (8 ml), pyrrolidine (620microl, 7.4mmol) was added and heating flowing back was performed for 1 hour. The solvent was distilled off and brown oil was obtained, after cooling to a room temperature. This oil was given to silica gel column chromatography (an elution solvent, hexane: ethyl acetate =3:1 (V/V)), and the title compound (816 mg, 76%) was obtained as orange oil.

[0100]¹H-NMR (CDCl₃). delta: 1.24(s, 3H), 1.51(s,3H), 1.68-2.09(m, 4H), 2.58-3.31(m, 5H), 3.61(d, J=10Hz, 1H), 3.99(d, J=10Hz, 1H) and 7.20-7.75 (m.) 3H)MS : 292(M+), 220(100%), 203(14%), 163(13%) [0101]The synthetic example 8

[0102]

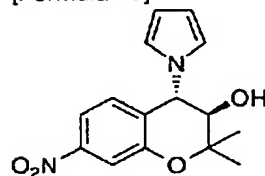
[Formula 18]



[0103]The optical activity 3,4-epoxy-3,4-dihydro-2,2-dimethyl- 7-nitro 2H-1-benzopyran obtained in the example 1 of optical activity 3,4-dihydro-2,2-dimethyl- 7-nitro transformer 4-(1-pyrrolidinyl)-2H-1-benzopyran 3-all composition. After adding (664 mg, 3.0mmol) to ethanol (6 ml) and carrying out heating and dissolving at 50 **, pyrrolidine (500microl, 6.0mmol) was added and heating flowing back was carried out for 1 hour. After returning to a room temperature, the oily residue which might be distilled off in the solvent was given to silica gel column column chromatography (an elution solvent, hexane: ethyl acetate =3:1 (v/v)), and the title compound (757 mg, 86%) was obtained as orange oil. Spectrum data was in agreement with the synthetic example 7.

[0104]The synthetic example 9 [0105]

[Formula 19]



[0106]3,4-dihydro-2,2-dimethyl- 7-nitro transformer 4-(1-pyrrolyl)-2H-1-benzopyran 3-all 4-amino- 3,4 - Dihydro-2,2-dimethyl- 7-nitro transformer 2H-1-benzopyran 3-oar (311 mg) 1.3mmol was dissolved in acetic acid (6 ml), the 2,5-dimethoxytetrahydrofuran (0.19 ml, 1.44mmol) was added, and it stirred at 60 ** for 1.5 hours. After returning to a room temperature, saturated sodium bicarbonate was added, chloroform extracted 3 times, and it dried with sodium sulfate. The residue obtained after distilling off a solvent was given to silica gel column column chromatography (an elution solvent, hexane: ethyl acetate =3:1 (V/V)), and the title compound (299 mg, 80%) was obtained as yellow oil.

[0107]¹H-NMR (CDCl₃). delta: 1.30(s, 3H), 1.53(s, 3H), 2.49-2.94(brs,1H), 3.86(d, J=10Hz, 1H), 4.87(d, J=10Hz, 1H), 5.94-6.23(m, 2H, 6.39-6.84 (m, 3H) and 7.30-7.65(m, 2H)MS : 289 (M+1), 288 (M⁺), 217 (22%), 180 (38%), and 68 (35%)

[0108][The example of pharmaceutical preparation]

[0109]example compound 4 of example of pharmaceutical preparation 1 tablet composition 10g milk Sugar 260g microcrystalline cellulose 600g cornstarch 350g hydroxypropylcellulose 100 gCMC-Ca 150g magnesium stearate 30g – all – The quantity [of 1,500g] above-mentioned ingredient with a conventional method. After mixing, 10,000 doses of sugar-coated tablets which contain a 1-mg active ingredient in 1 dose are manufactured.

[0110]example compound 4 of example of pharmaceutical preparation 2 capsule composition 10g milk Sugar 440g microcrystalline cellulose the 1,000g magnesium stearate 50g – all – After mixing the quantity [of 1,500g] above-mentioned ingredient with a conventional method, a gelatine capsule is filled up, and, Capsule 10,000 capsule which contains a 1-mg active ingredient in 1 capsule is manufactured.

[0111]example compound 4 of example of pharmaceutical preparation 3 elastic-capsule composition 10gPEG400 479g saturated fatty acid triglyceride 1,500g mentha oil 1g polysorbate (Polysorbate)80 10 g – all – After mixing the quantity [of 2,000g] above-mentioned ingredient, with a conventional method. The No. 3 ** gelatine capsule is filled up and elastic capsule 10,000 capsule which contains a 1-mg active ingredient in 1 capsule is manufactured.

[0112]example compound 4 of example of pharmaceutical preparation 4 ointment composition 1.0g liquid paraffin 10.0g cetanol 20.0g white vaseline 68.4g ethylparaben 0.1g-menthol 0.5g – all – The quantity [of 100.0g] above-mentioned ingredient is mixed with a conventional method, and it is considered as ointment 1%.

[0113]The example compound 4 of example of pharmaceutical preparation 5 suppositories composition. 1g WITTEPPUZORU H15^{*}478g WITTEPPUZORU W35^{*}520g BORISORU bait (Polysorbate) 80 1 g – all – Quantity 1,000g "brand-name WITTEPPUZORU =Witepsol of a * triglyceride system compound"

Melting mixing of the above-mentioned ingredient is carried out with a conventional method, and 1,000 1g suppositories which pour and carry out cooling solidification to a suppositories container, and contain a 1-mg active ingredient are manufactured.

[0114]Example of pharmaceutical preparation 6 injections compound 4 1mg distilled water for injection It dissolves and uses at the time of the object for 5mL.

[0115][The example of a pharmacological test]

[0116]The heart was extracted and the right atrium was separated from the effect test-method Hartley system male guinea pig exerted on a heart rate into the Krebs Henseleit liquid which aerated 95%O₂/5%CO₂. The specimen hung having applied the tension of 1 g all over the organ bus which filled the nutrient solution maintained at 31 °C.

[0117]The specimen was asked for the maximum reaction cumulatively with the application of isoproterenol after equilibration while exchanging nutrient solutions. After drug washing, after performing equilibration for 60 minutes, exchanging nutrient solutions, the operation was observed with the application of each compound. The result made 100% the maximum reaction of the isoproterenol which obtained beforehand the operation at the time of each compound 100μM and 300microM application, and expressed it with rate-of-change %.

[0118]a result – this invention – starting – a compound – concentration – the anaclitic heart rate reduction operation was shown.

[0119]

[Table 1]

化 合 物 (合成例番号)	心 拍 数 変 化 率 (%)	
	100 μM	300 μM
1	-5.2	-24.4
2	-11.6	-27.5
3	-14.2	-19.9
4	-18.6	-31.7
5	-26.3	-57.2
6	-28.1	-57.6
7	-23.8	-28.1

[0120]

[Effect of the Invention]The compound with which this invention is presented reinforces myocardial contraction power, and is useful to an improvement of cardiac performance. Therefore, this invention can provide a useful cardiac insufficiency treating agent.

[Translation done.]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-235227

(43) 公開日 平成9年(1997)9月9日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/35 31/40 31/415 31/42 31/425	ABN		A 6 1 K 31/35 31/40 31/415 31/42 31/425	ABN
審査請求 未請求 請求項の数14 O L (全 16 頁) 最終頁に続く				

(21) 出願番号 特願平8-344717

(22) 出願日 平成8年(1996)12月25日

(31) 優先権主張番号 特願平7-335562

(32) 優先日 平7(1995)12月25日

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000003986

日産化学工業株式会社

東京都千代田区神田錦町3丁目7番地1

(72) 発明者 谷川 啓造

千葉県船橋市坪井町722番地1 日産化学
工業株式会社中央研究所内

(72) 発明者 生頼 一彦

千葉県船橋市坪井町722番地1 日産化学
工業株式会社中央研究所内

(72) 発明者 佐藤 雅之

千葉県船橋市坪井町722番地1 日産化学
工業株式会社中央研究所内

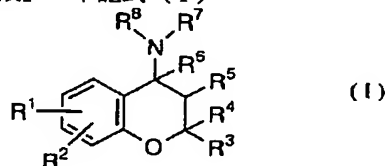
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 心不全治療薬

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 心不全治療薬の提供。

【解決手段】 下記式 (I)



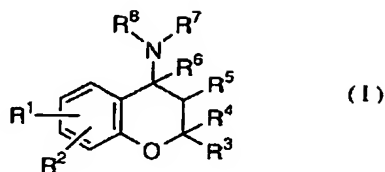
〔式中、 R^1 及び R^2 は、それぞれ独立して水素原子、ニトロ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基など、 R^3 及び R^4 は、それぞれ独立して C_{1-6} アルキル基などを意味するか又は R^3 と R^4 が一緒になってそれらが結合している炭素原子と共に C_{3-6} シクロアルキル基を示し、 R^5 は、水酸基などを意味するか又は R^6 と一緒になって結合を示し、 R^6 は、水素原子を意味するか又は R^5 と一緒になって結合を示し、 R^7 及び R^8 は、それぞれ独立して水素原子若しくは C_{1-6} アルキル基を示すか、 R^7 と R^8 が一緒になってそれらが結合している窒素原子と共にピロリジニルなどを示す。〕により表されるベンゾピラン誘導体又はその薬学上許容し得る

塩を有効成分とする心不全治療薬。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式(1)

【化1】



〔式中、R¹及びR²は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、ホルミル基、アミノ基、C₁₋₆アルキルアミノ基、ジC₁₋₆アルキルアミノ基、C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基、アミノカルボニル基、C₁₋₆アルキルアミノカルボニル基、ジC₁₋₆アルキルアミノカルボニル基、C₁₋₆アルキルカルボニル基又はC₁₋₆アルコキシカルボニル基を意味し、
R³及びR⁴は、それぞれ独立して水素原子、C₁₋₆アルキル基若しくはフェニル基を意味するか又はR³とR⁴が一緒になってそれらが結合している炭素原子と共にC₃₋₆シクロアルキル基を意味し、
R⁵は、水酸基、C₁₋₆アルコキシ基若しくはC₁₋₆アルキルカルボニルオキシ基を意味するか又はR⁵と一緒にって結合を意味し、
R⁶は、水素原子を意味するか又はR⁶と一緒にって結合を意味し、
R⁷及びR⁸は、それぞれ独立して水素原子若しくはC₁₋₆アルキル基を意味するか、R⁷とR⁸が一緒になってそれらが結合している窒素原子と共にピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、1, 3-オキサゾリジニル、モルホリニル、1, 3-ペルヒドロオキサアゼピニル、1, 4-ペルヒドロオキサアゼピニル、1, 3-チアゾリジニル、1, 4-ペルヒドロチアゾリニル、1, 3-ペルヒドロチアゾリジニル、1, 4-ペルヒドロチアゾリジニル基を意味するか、又はR⁷とR⁸が一緒になってそれらが結合している窒素原子と共にR⁹により任意に置換されていてもよいピロール環(R⁹はR¹と同じ意味を表す。)を意味する。〕により表されるベンゾピラン誘導体又はその薬学上許容し得る塩を有効成分とする心不全治療薬。

【請求項2】 R¹及びR²が、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、ホルミル基、アミノ基、C₁₋₆アルキルアミノ基、ジC₁₋₆アルキルアミノ基、C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基、アミノカルボニル基、C₁₋₆アルキルアミノカルボニル基又はジC₁₋₆アルキルアミノカルボニル基を意味し、
R³及びR⁴が、それぞれ独立してC₁₋₆アルキル基又はR³とR⁴が一緒になってそれらが結合している炭素原子と共にC₃₋₆シクロアルキル基を意味し、

R⁵が水酸基若しくはC₁₋₆アルキルカルボニルオキシ基を意味するか又はR⁵と一緒にって結合を意味し、
R⁶が、水素原子を意味するか又はR⁶と一緒にって結合を意味し、
R⁷及びR⁸が、それぞれ独立して水素原子若しくはC₁₋₆アルキル基を意味するか、R⁷とR⁸が一緒になってそれらが結合している窒素原子と共にピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、1, 3-チアゾリジニル基を意味するか、又はR⁷とR⁸が一緒になってそれらが結合している窒素原子と共にR⁹により任意に置換されていてもよいピロール環(R⁹はR¹と同じ意味を表す。)を意味する請求項1記載の心不全治療薬。

【請求項3】 R⁷及びR⁸が一緒になってそれらが結合している窒素原子と共にピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル基を意味するか、又はR⁷とR⁸が一緒になってそれらが結合している窒素原子と共にR⁹により任意に置換されていてもよいピロール環(R⁹はR¹と同じ意味を表す。)を意味する請求項2記載の心不全治療薬。

【請求項4】 R³及びR⁴が同一のC₁₋₆アルキル基である請求項3記載の心不全治療薬。

【請求項5】 R²が水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、アミノ基、C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基、アミノカルボニル基、C₁₋₆アルキルアミノカルボニル基又はジC₁₋₆アルキルアミノカルボニル基である請求項4記載の心不全治療薬。

【請求項6】 R²が水素原子、ハロゲン原子、アミノ基又はC₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基である請求項5記載の心不全治療薬。

【請求項7】 R¹が水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、ホルミル基、アミノ基、C₁₋₆アルキルアミノ基、ジC₁₋₆アルキルアミノ基、C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基、アミノカルボニル基、C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基又はジC₁₋₆アルキルアミノカルボニル基である請求項6記載の心不全治療薬。

【請求項8】 R¹が水素原子、ニトロ基、シアノ基、C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基、アミノカルボニル基、C₁₋₆アルキルアミノカルボニル基又はジC₁₋₆アルキルアミノカルボニル基である請求項7記載の心不全治療薬。

【請求項9】 R²が水素原子である請求項8記載の心不全治療薬。

【請求項10】 R¹が水素原子、R²がメチルカルボニルアミノ基、R³及びR⁴がメチル基、R⁵が水酸基、R⁶が水素原子であり、R⁷及びR⁸が一緒になってそれらが結合している窒素原子と共にピロリジニル基である請求項1記載の心不全治療薬。

【請求項11】 R¹がニトロ基、R²がメチルカルボニルアミノ基、R³及びR⁴がメチル基、R⁵が水酸基、R⁶が水素

原子であり、 R^7 及び R^8 が一緒になってそれらが結合している窒素原子と共にピロリジニル基である請求項1記載の心不全治療薬。

【請求項12】 R^1 がニトロ基、 R^2 がアミノ基、 R^3 及び R^4 がメチル基、 R^5 が水酸基、 R^6 が水素原子であり、 R^7 及び R^8 が一緒になってそれらが結合している窒素原子と共にピロリジニル基である請求項1記載の心不全治療薬。

【請求項13】 R^1 がニトロ基、 R^2 が水素原子、 R^3 及び R^4 がメチル基、 R^5 が水酸基、 R^6 が水素原子であり、 R^7 及び R^8 が一緒になってそれらが結合している窒素原子と共にピロリジニル基である請求項1記載の心不全治療薬。

【請求項14】 R^1 がニトロ基、 R^2 が水素原子、 R^3 及び R^4 がメチル基、 R^5 が水酸基、 R^6 が水素原子であり、 R^7 及び R^8 が一緒になってそれらが結合している窒素原子と共に R^9 により任意に置換されていてもよいピロール環 (R^9 は R^1 と同じ意味を表す。) を意味する請求項1記載の心不全治療薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、薬学上の活性を有するベンゾピラン誘導体のヒトを含む哺乳動物に対する心不全治療の用途に関する。

【0002】

【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】特開昭51-14777号公報(英国特許1495526号公報、米国特許4048317号公報)、特開昭56-57785号公報(欧州特許28064号、米国特許4363811号)、特開昭56-57786号公報(欧州特許28449号、米国特許4366163号)、WO8501290号公報(欧州特許157843号公開公報)には、ベンゾピラン誘導体が高血圧症の治療に用いられることができる可能性を開示しているが、心不全病態を治療する可能性については言及していない。心臓の機能不全状態である心不全は、心臓収縮力の低下に基づく疾患であり、その治療には、心筋収縮力を増加させる薬剤が临床上使用されている。しかし、これらの薬剤には心拍数増加作用に基づく心筋エネルギー過剰消費が問題であるとされ、長期投与の際の生命予後改善効果に課題があると言われている。したがって、心拍数を減少させることにより心筋エネルギー消費の負担を軽減させる薬剤の開発が望まれている。

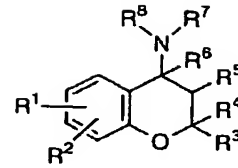
【0003】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、ベンゾピラン誘導体の中で、降圧作用が低く、心拍数を減少させる化合物を鋭意探索した結果、式(1)で表される化合物に強い徐脈作用があり、心不全治療剤として有用であることを見だし本発明を完成した。

【0004】本発明は、式(1)

【0005】

【化2】



(1)

【0006】〔式中、 R^1 及び R^2 は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、ホルミル基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、アミノカルボニル基、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、ジ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基又は C_{1-6} アルコキシカルボニル基を意味し、 R^3 及び R^4 は、それぞれ独立して水素原子、 C_{1-6} アルキル基若しくはフェニル基を意味するか又は R^3 と R^4 が一緒になって C_{3-6} シクロアルキル基を意味し、 R^5 は、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基若しくは C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基を意味するか又は R^5 と一緒になって結合を意味し、 R^6 は、水素原子を意味するか又は R^5 と一緒になって結合を意味し、 R^7 及び R^8 は、それぞれ独立して水素原子若しくは C_{1-6} アルキル基を意味するか、 R^7 と R^8 が一緒になってそれらが結合している窒素原子と共にピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、ペルヒドロアゼピニル、1, 3-オキサゾリジニル、モルホリニル、1, 3-ペルヒドロオキサアゼピニル、1, 4-ペルヒドロオキサアゼピニル、1, 3-チアゾリジニル、1, 4-ペルヒドロチアゾリニル、1, 3-ペルヒドロチアゾリジニル、1, 4-ペルヒドロチアゾリジニル基を意味するか、又は R^7 と R^8 が一緒になってそれらが結合している窒素原子と共に R^9 により任意に置換されていてもよいピロール環 (R^9 は R^1 と同じ意味を表す。) を意味する。〕により表されるベンゾピラン誘導体又はその薬学上許容し得る塩を有効成分とする心不全治療薬である。

【0007】本発明に供される化合物は、強い心拍数減少作用を有し、心機能の改善に有効であり、心不全治療薬として用いることができる。

【0008】次に、本発明に供される化合物(1)の各置換基を更に具体的に説明する。なお、本明細書中「n」はノルマルを「i」はイソを、「s」はセカンダリーを、「t」はターシャリーを「c」はシクロを意味する。

【0009】ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子が挙げられる。好ましくは、フッ素原子、塩素原子及び臭素原子が挙げられる。

【0010】 C_{1-6} アルキル基としては、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、1-ペンチル、2-ペンチル、3-ペンチル、i-ペンチル、ネオペンチル、t-ペンチル、1-ヘキシル、2-ヘキシル、3-ヘキシル、1-メチル-n-ペンチル、

1,1,2-トリメチル-n-プロピル、1,2,2-トリメチル-n-プロピル及び3,3-ジメチル-n-ブチル等が挙げられる。好ましくは、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル及びn-ブチル等が挙げられる。

【0011】C₁₋₆ アルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、1-ペンチルオキシ、2-ペンチルオキシ、3-ペンチルオキシ、i-ペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、t-ペンチルオキシ、1-ヘキシルオキシ、2-ヘキシルオキシ、3-ヘキシルオキシ、1-メチル-n-ペンチルオキシ、1,1,2-トリメチル-n-プロポキシ、1,2,2-トリメチル-n-プロポキシ及び3,3-ジメチル-n-ブトキシ等が挙げられる。好ましくは、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ及びi-プロポキシが挙げられる。

【0012】C₃₋₆ シクロアルキル基としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシル等が挙げられる。好ましくは、シクロプロピル、シクロブチル及びシクロヘキシルが挙げられる。

【0013】C₁₋₆ アルキルアミノ基としては、メチルアミノ、エチルアミノ、n-プロピルアミノ、i-プロピルアミノ、c-プロピルアミノ、n-ブチルアミノ、i-ブチルアミノ、s-ブチルアミノ、t-ブチルアミノ、c-ブチルアミノ、1-ペンチルアミノ、2-ペンチルアミノ、3-ペンチルアミノ、i-ペンチルアミノ、ネオペンチルアミノ、t-ペンチルアミノ、c-ペンチルアミノ、1-ヘキシルアミノ、2-ヘキシルアミノ、3-ヘキシルアミノ、c-ヘキシルアミノ、1-メチル-n-ペンチルアミノ、1,1,2-トリメチル-n-プロピルアミノ、1,2,2-トリメチル-n-プロピルアミノ及び3,3-ジメチル-n-ブチルアミノ等が挙げられる。好ましくは、メチルアミノ、エチルアミノ、n-プロピルアミノ、i-プロピルアミノ及びn-ブチルアミノが挙げられる。

【0014】ジC₁₋₆ アルキルアミノ基としては、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジ-n-プロピルアミノ、ジ-i-プロピルアミノ、ジ-c-プロピルアミノ、ジ-n-ブチルアミノ、ジ-i-ブチルアミノ、ジ-s-ブチルアミノ、ジ-t-ブチルアミノ、ジ-c-ブチルアミノ、ジ-1-ペンチルアミノ、ジ-2-ペンチルアミノ、ジ-3-ペンチルアミノ、ジ-i-ペンチルアミノ、ジ-ネオペンチルアミノ、ジ-t-ペンチルアミノ、ジ-c-ペンチルアミノ、ジ-1-ヘキシルアミノ、ジ-2-ヘキシルアミノ、ジ-3-ヘキシルアミノ、ジ-c-ヘキシルアミノ、ジ-(1-メチル-n-ペンチル)アミノ、ジ-(1,1,2-トリメチル-n-プロピル)アミノ、ジ-(1,2,2-トリメチル-n-プロピル)アミノ、ジ-(3,3-ジメチル-n-ブチル)アミノ、メチル(エチル)アミノ、メチル(n-プロピル)アミノ、メチル(i-プロピル)アミノ、メチル(c-プロピル)アミノ、メチル(n-ブチル)アミノ、メチル(i-ブチル)アミノ、メチル(s-ブチル)アミノ、メチル(t-ブチル)アミノ、メチル(c-ブチル)アミノ、エチル(n-

プロピル)アミノ、エチル(i-プロピル)アミノ、エチル(c-プロピル)アミノ、エチル(n-ブチル)アミノ、エチル(i-ブチル)アミノ、エチル(s-ブチル)アミノ、エチル(t-ブチル)アミノ、エチル(c-ブチル)アミノ、n-プロピル(i-プロピル)アミノ、n-プロピル(c-プロピル)アミノ、n-プロピル(n-ブチル)アミノ、n-プロピル(i-ブチル)アミノ、n-プロピル(s-ブチル)アミノ、n-プロピル(t-ブチル)アミノ、n-プロピル(c-ブチル)アミノ、i-プロピル(c-プロピル)アミノ、i-プロピル(n-ブチル)アミノ、i-プロピル(i-ブチル)アミノ、i-プロピル(s-ブチル)アミノ、i-プロピル(t-ブチル)アミノ、i-プロピル(c-ブチル)アミノ、c-プロピル(n-ブチル)アミノ、c-プロピル(i-ブチル)アミノ、c-プロピル(s-ブチル)アミノ、c-プロピル(t-ブチル)アミノ、c-プロピル(c-ブチル)アミノ、n-ブチル(i-ブチル)アミノ、n-ブチル(s-ブチル)アミノ、n-ブチル(t-ブチル)アミノ、n-ブチル(c-ブチル)アミノ、i-ブチル(s-ブチル)アミノ、i-ブチル(t-ブチル)アミノ、i-ブチル(c-ブチル)アミノ、s-ブチル(t-ブチル)アミノ、s-ブチル(c-ブチル)アミノ、t-ブチル(c-ブチル)アミノ等が挙げられる。好ましくは、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジ-n-プロピルアミノ、ジ-i-プロピルアミノ、ジ-n-ブチルアミノが挙げられる。

【0015】C₁₋₆ アルキルカルボニルアミノ基としては、メチルカルボニルアミノ、エチルカルボニルアミノ、n-プロピルカルボニルアミノ、i-プロピルカルボニルアミノ、n-ブチルカルボニルアミノ、i-ブチルカルボニルアミノ、s-ブチルカルボニルアミノ、t-ブチルカルボニルアミノ、1-ペンチルカルボニルアミノ、2-ペンチルカルボニルアミノ、3-ペンチルカルボニルアミノ、i-ペンチルカルボニルアミノ、ネオペンチルカルボニルアミノ、t-ペンチルカルボニルアミノ、1-ヘキシルカルボニルアミノ、2-ヘキシルカルボニルアミノ、3-ヘキシルカルボニルアミノ等が挙げられる。好ましくは、メチルカルボニルアミノ、エチルカルボニルアミノ、n-プロピルカルボニルアミノ、i-プロピルカルボニルアミノ、n-ブチルカルボニルアミノが挙げられる。

【0016】C₁₋₆ アルキルスルホニルアミノ基としては、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、n-プロピルスルホニルアミノ、i-プロピルスルホニルアミノ、n-ブチルスルホニルアミノ、i-ブチルスルホニルアミノ、s-ブチルスルホニルアミノ、t-ブチルスルホニルアミノ、1-ペンチルスルホニルアミノ、2-ペンチルスルホニルアミノ、3-ペンチルスルホニルアミノ、i-ペンチルスルホニルアミノ、ネオペンチルスルホニルアミノ、t-ペンチルスルホニルアミノ、1-ヘキシルスルホニルアミノ、2-ヘキシルスルホニルアミノ、3-ヘキシルスルホニルアミノ等が挙げられる。好ましくは、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、n-プロピルスルホニルアミノ、i-プロピルスルホニルアミノ、n-ブチルスルホニルアミノが挙げられる。

【0017】 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基としては、メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、*n*-プロピルアミノカルボニル、*i*-プロピルアミノカルボニル、*n*-ブチルアミノカルボニル、*i*-ブチルアミノカルボニル、*s*-ブチルアミノカルボニル、*t*-ブチルアミノカルボニル、1-ペンチルアミノカルボニル、2-ペンチルアミノカルボニル、3-ペンチルアミノカルボニル、*i*-ペンチルアミノカルボニル、ネオペンチルアミノカルボニル、*t*-ペンチルアミノカルボニル、1-ヘキシルアミノカルボニル、2-ヘキシルアミノカルボニル、3-ヘキシルアミノカルボニル等が挙げられる。好ましくは、メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、*n*-プロピルアミノカルボニル、*i*-プロピルアミノカルボニル、*n*-ブチルアミノカルボニルが挙げられる。

【0018】 $ジC_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル基としては、ジメチルアミノカルボニル、ジエチルアミノカルボニル、ジ-*n*-プロピルアミノカルボニル、ジ-*i*-プロピルアミノカルボニル、ジ-*c*-プロピルアミノカルボニル、ジ-*n*-ブチルアミノカルボニル、ジ-*i*-ブチルアミノカルボニル、ジ-*s*-ブチルアミノカルボニル、ジ-*t*-ブチルアミノカルボニル、ジ-*c*-ブチルアミノカルボニル、ジ-1-ペンチルアミノカルボニル、ジ-2-ペンチルアミノカルボニル、ジ-3-ペンチルアミノカルボニル、ジ-*i*-ペンチルアミノカルボニル、ジ-ネオペンチルアミノカルボニル、ジ-*t*-ペンチルアミノカルボニル、ジ-*c*-ペンチルアミノカルボニル、ジ-1-ヘキシルアミノカルボニル、ジ-2-ヘキシルアミノカルボニル、ジ-3-ヘキシルアミノカルボニル等が挙げられる。好ましくは、ジメチルアミノカルボニル、ジエチルアミノカルボニル、ジ-*n*-プロピルアミノカルボニル、ジ-*i*-プロピルアミノカルボニル、ジ-*c*-プロピルアミノカルボニル、ジ-*n*-ブチルアミノカルボニルが挙げられる。

【0019】 C_{1-6} アルキルカルボニル基としては、メチルカルボニル、エチルカルボニル、*n*-プロピルカルボニル、*i*-プロピルカルボニル、*n*-ブチルカルボニル、*i*-ブチルカルボニル、*s*-ブチルカルボニル、*t*-ブチルカルボニル、1-ペンチルカルボニル、2-ペンチルカルボニル、3-ペンチルカルボニル、*i*-ペンチルカルボニル、ネオペンチルカルボニル、*t*-ペンチルカルボニル、1-ヘキシルカルボニル、2-ヘキシルカルボニル、3-ヘキシルカルボニルが挙げられる。好ましくは、メチルカルボニル、エチルカルボニル、*n*-プロピルカルボニル、*i*-プロピルカルボニル、*n*-ブチルカルボニルが挙げられる。

【0020】 C_{1-6} アルコキシカルボニル基としては、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*n*-プロポキシカルボニル、*i*-プロポキシカルボニル、*n*-ブトキシカルボニル、*i*-ブトキシカルボニル、*s*-ブトキシカルボニル、*t*-ブトキシカルボニル、1-ペンチルオキシカルボニル、2-ペンチルオキシカルボニル、3-ペンチルオキシカルボニル、*i*-ペンチルオキシカルボニル、ネオペンチル

オキシカルボニル、*t*-ペンチルオキシカルボニル、1-ヘキシルオキシカルボニル、2-ヘキシルオキシカルボニル、3-ヘキシルオキシカルボニル等が挙げられる。好ましくは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*n*-プロポキシカルボニル、*i*-プロポキシカルボニル、*n*-ブトキシカルボニル、*i*-ブトキシカルボニル、*s*-ブトキシカルボニル、*t*-ブトキシカルボニルが挙げられる。

【0021】本発明に用いられる好ましい化合物としては、以下に挙げる化合物が挙げられる。

【0022】(1) R^1 及び R^2 が、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、ホルミル基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、 $ジC_{1-6}$ アルキルアミノ基、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、アミノカルボニル基、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基又は $ジC_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル基を意味し、 R^3 及び R^4 が、それぞれ独立して C_{1-6} アルキル基又は R^3 と R^4 が一緒になってそれらが結合している炭素原子と共に C_{3-6} シクロアルキル基を意味し、 R^5 が水酸基若しくは C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基を意味するか又は R^5 と一緒になって結合を意味し、 R^6 が、水素原子を意味するか又は R^6 と一緒になって結合を意味し、 R^7 及び R^8 が、それぞれ独立して水素原子若しくは C_{1-6} アルキル基を意味するか、 R^7 と R^8 が一緒になってそれらが結合している窒素原子と共にピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、1, 3-チアゾリジニル基を意味するか、又は R^7 と R^8 が一緒になってそれらが結合している窒素原子と共に R^9 により任意に置換されていてもよいピロール環 (R^9 は R^1 と同じ意味を表す。)を意味する式 (I) で表されるベンゾピラン誘導体又はその薬学上許容し得る塩。

【0023】(2) R^7 及び R^8 が一緒になってそれらが結合している窒素原子と共にピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル基を意味するか、又は R^7 と R^8 が一緒になってそれらが結合している窒素原子と共に R^9 により任意に置換されていてもよいピロール環 (R^9 は R^1 と同じ意味を表す。)を意味する上記 (1) 記載の化合物。

【0024】(3) R^3 及び R^4 が同一の C_{1-6} アルキル基である上記 (2) 記載の化合物。

【0025】(4) R^2 が水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、アミノカルボニル基、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基又は $ジC_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル基である上記 (3) 記載の化合物。

【0026】(5) R^2 が水素原子、ハロゲン原子、アミノ基又は C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基である上記 (4) 記載の化合物。

【0027】(6) R^1 が水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、ホルミル基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、 $ジC_{1-6}$ アルキルアミノ基、 C_{1-6} アルキルカル

ボニルアミノ基、アミノカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基又はジ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基である上記 (5) 記載の化合物。

【0028】 (7) R^1 が水素原子、ニトロ基、シアノ基、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、アミノカルボニル基、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基又はジ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基である上記 (6) 記載の化合物。

【0029】 (8) R^2 が水素原子である上記 (7) 記載の化合物。

【0030】 (9) R^1 が水素原子、 R^2 がメチルカルボニルアミノ基、 R^3 及び R^4 がメチル基、 R^5 が水酸基、 R^6 が水素原子であり、 R^7 及び R^8 が一緒になってそれらが結合している窒素原子と共にピロリジニル基である式 (I) で表されるベンゾピラン誘導体又はその薬学上許容し得る塩。

【0031】 (10) R^1 がニトロ基、 R^2 がメチルカルボニルアミノ基、 R^3 及び R^4 がメチル基、 R^5 が水酸基、 R^6 が水素原子であり、 R^7 及び R^8 が一緒になってそれらが結合している窒素原子と共にピロリジニル基である式 (I) で表されるベンゾピラン誘導体又はその薬学上許容し得る塩。

【0032】 (11) R^1 がニトロ基、 R^2 がアミノ基、 R^3

及び R^4 がメチル基、 R^5 が水酸基、 R^6 が水素原子であり、 R^7 及び R^8 が一緒になってそれらが結合している窒素原子と共にピロリジニル基である式 (I) で表されるベンゾピラン誘導体又はその薬学上許容し得る塩。

【0033】 (12) R^1 がニトロ基、 R^2 が水素原子、 R^3 及び R^4 がメチル基、 R^5 が水酸基、 R^6 が水素原子であり、 R^7 及び R^8 が一緒になってそれらが結合している窒素原子と共にピロリジニル基である式 (I) で表されるベンゾピラン誘導体又はその薬学上許容し得る塩。

10 【0034】 (13) R^1 がニトロ基、 R^2 が水素原子、 R^3 及び R^4 がメチル基、 R^5 が水酸基、 R^6 が水素原子であり、 R^7 及び R^8 が一緒になってそれらが結合している窒素原子と共に R^9 により任意に置換されていてもよいピロール環 (R^9 は R^1 と同じ意味を表す。) を意味する式 (I) で表されるベンゾピラン誘導体又はその薬学上許容し得る塩。

20 【0035】 以下に、本発明に用いることができる化合物の具体例を示すが、本発明はこれらに制限されるものではない。なお、Me はメチル基を、Et はエチル基を、Pr はプロピル基を、Bu はブチル基を、Ac はアセチル基 ($COCH_3$) を意味する。

【0036】

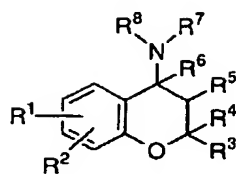
【化3】

(7)

特開平9-235227

11

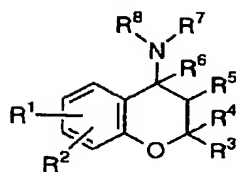
12



R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
6-NO ₂	H	Me	Me	OH	H	Me	Me
6-NO ₂	H	Me	Me	OH	H	Et	Et
6-NO ₂	H	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -	
6-NO ₂	H	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₃ -	
6-NO ₂	H	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₈ -	
6-NO ₂	H	Me	Me	OAc	H	-(CH ₂) ₃ -	
6-NO ₂	H	Et	Et	OH	H	Me	Me
7-NO ₂	H	Me	Me	OH	H	Me	Me
7-NO ₂	H	Me	Me	OH	H	Et	Et
7-NO ₂	H	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -	
7-NO ₂	H	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₅ -	
7-NO ₂	H	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₆ -	
7-NO ₂	H	Me	Me	OAc	H	-(CH ₂) ₃ -	
7-NO ₂	H	Et	Et	OH	H	Me	Me
6-NO ₂	7-AcHN	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -	
6-NO ₂	7-NH ₂	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -	
6-AcHN	7-NO ₂	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -	
6-NH ₂	7-NO ₂	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -	

【0037】

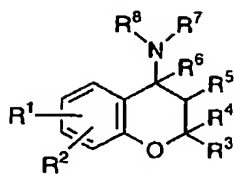
【化4】



R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
6-NH ₂	H	Me	Me	OH	H	Me	Me
6-NH ₂	H	Me	Me	OH	H	Et	Et
6-NH ₂	H	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -	
6-NH ₂	H	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₃ -	
6-NH ₂	H	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₆ -	
6-NH ₂	H	Me	Me	OAc	H	-(CH ₂) ₃ -	
6-NH ₂	H	Et	Et	OH	H	Me	Me
7-NH ₂	H	Me	Me	OH	H	Me	Me
7-NH ₂	H	Me	Me	OH	H	Et	Et
7-NH ₂	H	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -	
7-NH ₂	H	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₃ -	
7-NH ₂	H	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₆ -	
7-NH ₂	H	Me	Me	OAc	H	-(CH ₂) ₃ -	
7-NH ₂	H	Et	Et	OH	H	Me	Me
7-AcHN	H	Me	Me	OH	H	Me	Me
7-AcHN	H	Me	Me	OH	H	Et	Et
7-AcHN	H	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -	
7-AcHN	H	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₅ -	
7-AcHN	H	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₆ -	
7-AcHN	H	Me	Me	OAc	H	-(CH ₂) ₃ -	
7-AcHN	H	Et	Et	OH	H	Me	Me

【0038】

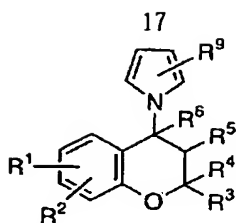
【化5】



R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
6-AcHN	H	Me	Me	OH	H	Me	Me
6-AcHN	H	Me	Me	OH	H	Et	Et
6-AcHN	H	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -	
6-AcHN	H	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₃ -	
6-AcHN	H	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₆ -	
6-AcHN	H	Me	Me	OAc	H	-(CH ₂) ₅ -	
6-AcHN	H	Et	Et	OH	H	Me	Me
6-NH ₂	H	n-Pr	n-Pr	OH	H	Me	Me
6-NH ₂	H	-(CH ₂) ₂ -		OH	H	Et	Et
6-NH ₂	7-NO ₂	-(CH ₂) ₂ -		OH	H	-(CH ₂) ₄ -	
6-NO ₂	H	-(CH ₂) ₄ -		OH	H	-(CH ₂) ₃ -	
6-NO ₂	H	n-Pr	n-Pr	OAc	H	-(CH ₂) ₆ -	
6-NO ₂	7-AcHN	n-Bu	n-Bu	OH	H	Me	Me
6-AcHN	H	n-Pr	n-Pr	OH	H	-(CH ₂) ₄ -	
6-AcHN	H	-(CH ₂) ₄ -		OAc	H	-(CH ₂) ₄ -	
6-AcHN	7-NO ₂	-(CH ₂) ₂ -		OH	H	-(CH ₂) ₄ -	

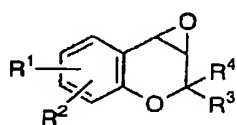
【0039】

【化6】

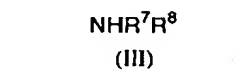


R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁹
6-AcHN	H	Me	Me	OH	H	3'-Me
6-AcHN	H	Me	Me	OH	H	H
6-AcHN	H	Me	Me	OH	H	3'-Br
6-AcHN	H	Me	Me	OH	H	3'-F
6-AcHN	H	Me	Me	OH	H	CHO
6-AcHN	H	Me	Me	OAc	H	H
6-AcHN	H	Et	Et	OH	H	H
6-NH ₂	H	n-Pr	n-Pr	OH	H	2'-Me
6-NH ₂	H	-(CH ₂) ₂ -		OH	H	3'-Et
6-NH ₂	7-NO ₂	-(CH ₂) ₂ -		OH	H	2'-Me
6-NO ₂	H	-(CH ₂) ₅ -		OH	H	H
6-NO ₂	H	Me	Me	OAc	H	H
6-NO ₂	7-AcHN	n-Bu	n-Bu	OH	H	3'-Me
7-NO ₂	H	Me	Me	OH	H	H
6-AcHN	H	n-Pr	n-Pr	OH	H	2'-Me
6-AcHN	H	-(CH ₂) ₅ -		OAc	H	3'-Br
6-AcHN	7-NO ₂	Me	Me	OH	H	H

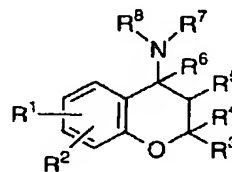
【0040】本発明に供される化合物は、ピラン環の3*



(II)



(III)



(IV)

【0045】一般式 (II) によって表される化合物と一般式 (III) によって表される化合物の反応に用いる溶媒としては下記のものが上げられる。ジメチルスルホキシドによって代表されるスルホキシド系溶媒、ジメチルホルムアミド又はジメチルアセトアミドによって代表されるアミド系溶媒、エチルエーテル、ジメトキシエタン又は、テトラヒドロフランによって代表されるエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタンによって代表されるハロゲン系溶媒、メタノール、エタノール、又はプロパノールによって代表されるアルコール系溶媒が挙げられる。又、無溶媒の条件で反応を行なうこともできる。好ましくはアルコール系溶媒が挙げられる。

【0046】反応温度は通常-20℃から用いられる反応溶媒の還流温度までであり、好ましくは60℃~10

* 位と4位に不斉炭素有しており、該不斉炭素に基づく光学活性体が存在するが、ラセミ体と同様に本発明の用途に用いることができる。又、ピラン環の3位と4位の相対配置はトランスである。又、塩の形成可能な化合物であるときはその薬学上許容しうる塩も有効成分として用いることができる。

【0041】

【発明の実施の形態】

【0042】次に本発明に供される化合物の製法を説明する。

【0043】一般式 (I) により表される化合物のうち R¹ 及び R² がそれぞれ独立して水素原子若しくは C₁₋₄ アルキル基を意味するか又は R¹ と R² が一緒になってそれらが結合している窒素原子と共にピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ペルヒドロアゼピニル、1, 3-オキサゾリジニル、モルホリニル、1, 3-ペルヒドロオキサアゼピニル、1, 4-ペルヒドロオキサアゼピニル、1, 3-チアゾリジニル、1, 4-ペルヒドロチアゾリニル、1, 3-ペルヒドロチアゾリジニル、1, 4-ペルヒドロチアゾリジニル基を意味する化合物 (一般式 (IV) により表される) は下記の反応式によって示されるように、一般式 (II) により表される化合物と一般式 (III) によって表される化合物を不活性溶媒中反応させると得られる。なお式 (IV) 中、R⁵ は水酸基であり、R⁶ は水素原子である。

【0044】

【化7】

0℃である。

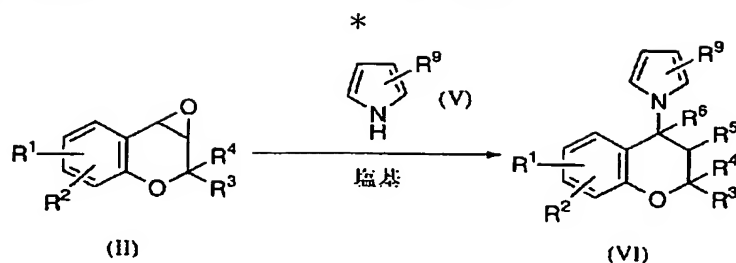
【0047】反応原料のモル比は、化合物 (III) / 化合物 (II) は 0.5~4.0 の範囲であり、好ましくは 1.0~2.0 の範囲である。

【0048】一般式 (II) によって表される化合物は既知の方法 (例えば J. Med. Chem. 1983, 26, 1582 や J. Med. Chem. 1984, 27, 1127) により得られる。

【0049】一般式 (I) により表される化合物のうち R¹ と R² が一緒になって結合してそれらが結合している窒素原子と共にピロール環を意味する化合物 (一般式 (V) により表される) は下記の反応式によって示されるように、一般式 (II) により表される化合物と一般式 (IV) によって表される化合物を塩基の存在下、不活性溶媒中反応させると得られる。なお式 (VI) 中、R¹ は水

19
酸基であり、 R^6 は水素原子である。
【0050】

* 【化8】



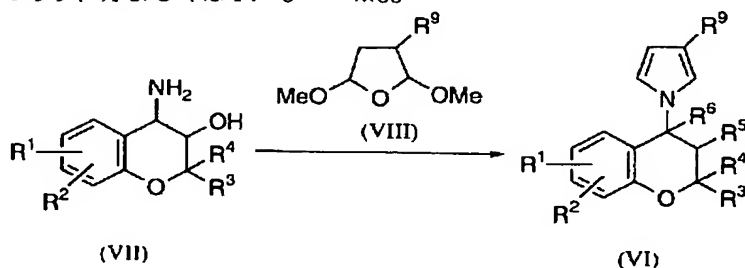
【0051】一般式 (II) によって表される化合物と一般式 (V) によって表される化合物の反応に用いる溶媒としては下記のもの上げられる。ジメチルスルホキシドによって代表されるスルホキシド系溶媒、ジメチルホルムアミド又はジメチルアセトアミドによって代表されるアミド系溶媒、エチルエーテル、ジメトキシエタン又は、テトラヒドロフランによって代表されるエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタンによって代表されるハロゲン系溶媒、メタノール、エタノール、又はプロパノールによって代表されるアルコール系溶媒が挙げられる。又、無溶媒の条件で反応を行なうこともできる。好ましくはスルホキシド系溶媒及びアミド系溶媒が挙げられる。

【0052】塩基としては水素化ナトリウム、水素化カリウム及びカリウム-*t*-ブトキシドが挙げられ、好ましくは水素化ナトリウムが挙げられる。

【0053】反応温度は通常-20℃から用いられる反応溶媒の還流温度までであり、好ましくは0℃~60℃である。

【0054】反応原料のモル比は、塩基/化合物 (V)

は0.5~2.0の範囲であり、好ましくは1.0~ ※30



【0058】化合物 (VII) と化合物 (VIII) の反応に用いる溶媒としては、下記のもの上げられる。ジメチルスルホキシドによって代表されるスルホキシド系溶媒、ジメチルホルムアミド又はジメチルアセトアミドによって代表されるアミド系溶媒、エチルエーテル、ジメトキシエタン又は、テトラヒドロフランによって代表されるエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタンによって代表されるハロゲン系溶媒、又、無溶媒の条件で反応を行なうこともできる。又、酸触媒をそのまま溶媒として用いてもよい。

【0059】反応温度は通常、氷冷下から用いられる反応溶媒の還流温度までである。

10※ 1. 5の範囲である。

【0055】反応原料のモル比は、化合物 (V) / 化合物 (II) は0.5~2.0の範囲であり、好ましくは1.0~2.0の範囲である。

【0056】一般式 (I) により表される化合物のうち、 R^7 と R^8 が一緒になってそれらが結合している窒素原子と共にピロール環を意味する化合物 (一般式 (VI) により表される) は、下記の反応式によって示されるように、一般式 (II) をアンモニアと処理することによって容易に得られる一般式 (VII) により表される化合物

(一般式 (II) の化合物から一般式 (VII) の化合物への変換は既知であり、例えば特開昭58-67683号公報、特開昭58-188880号公報及び特開昭58-201776号公報に記載された方法に準じて達成できる。) と、一般式 (VIII) により表される化合物を酸触媒の存在下、不活性溶媒中反応させても得られる。なお式 (VI) 中、 R^5 は水酸基であり、 R^6 は水素原子である。

【0057】

【化9】

【0060】反応原料のモル比は、化合物 (VIII) / 化合物 (VII) は0.5~4.0の範囲であり、好ましくは1.0~2.0の範囲である。

【0061】用いる酸触媒としては、塩酸、硫酸、蟻酸、酢酸及びプロピオン酸が挙げられる。

【0062】一般式 (VII) により表される化合物のうち光学活性体の合成は、ラセミ体を光学分割する方法 (特開平3-141286号公報、米国特許5097037号公開公報、欧州特許409165号公開公報) を利用することにより達成される。又、一般式 (II) により表される化合物の光学活性体の合成は、不斉合成による方法 (特開平5-301878号公報、欧州特許53

5377号公開公報、米国特許5420314号公開公報)を利用することにより達成される。

【0063】前述したように、本発明者らは一般式

(I) で表わされる化合物には強い心拍数減少作用を有していることを見出した。心抑制作用がなく心拍数減少作用を有し、この作用に基づく心筋酸素消費の減少が心筋の運動負担を軽減し抗狭心症作用を示し、さらに有効不応期の延長により抗不整脈作用をもつと考えられる。そのため、本発明に係る化合物は、心臓運動にかかわる酸素消費あるいはエネルギー消費あるいは代謝を考慮した上での心臓血管疾患の治療及び心拍数減少作用を主に考えた治療にも有用であることが期待される。例えば、ヒトを含む哺乳動物の抗心不全剤として、あるいは心不全を誘発する心臓血管疾患の治療剤、例えば虚血性心疾患治療剤、抗体液貯留剤、肺高血圧症治療剤、弁膜症治療剤、先天性心疾患治療剤、心筋疾患治療剤、肺水腫治療剤、労作性狭心症治療剤、心筋梗塞治療剤、抗不整脈剤、抗心房細動剤として有用である。

【0064】本発明はこれらの治療に一般式 (I) で表わされる化合物の有効な量を含む医薬組成物を提供する。

【0065】本発明に係る化合物の投与形態としては、注射剤（皮下、静脈内、筋肉内、腹腔内注射）、軟膏剤、坐剤、エアゾール剤等による非経口投与又は錠剤、カプセル剤、顆粒剤、丸剤、シロップ剤、液剤、乳剤、懸濁液剤等による経口投与をあげることができる。

【0066】本発明に係る化合物を含有する上記の薬学的又は獣医学的組成物は、全組成物の重量に対して、本発明に係る化合物を約0.01~99.5%、好ましくは約0.1~30%を含有する。

【0067】本発明に係る化合物に又は該化合物を含有する組成物に加えて、他の薬学的に又は獣医学的に活性化化合物を含ませることができる。また、これらの組成物は本発明に係る化合物の複数を含ませることができる。

【0068】本発明に供される化合物の臨床的投与量は年令、体重、患者の感受性、症状の程度または投与方法によつ増減してもよい。通常効果的な投与量は、成人一日0.001mg/kg~50mg/kg、好ましくは0.01mg/kg~20mg/kg程度である。しかし必要により上記の範囲外の量を用いることもできる。

【0069】本発明に供される化合物は製薬の慣用手段によって投与用に製剤化される。即ち、経口投与用の錠剤、カプセル剤、顆粒剤、丸剤は賦形剤、例えば白糖、乳糖、ブドウ糖、でんぷん、マンニット；結合剤、例えばヒドロキシプロピルセルロース、シロップ、アラビアゴム、ゼラチン、ソルビット、トラガント、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン；崩壊剤、例えばでんぷん、カルボキシメチルセルロース又はそのカルシウム塩、微結晶セルロース、ポリエチレングリコール；滑沢

剤、例えばタルク、ステアリン酸マグネシウム又はカルシウム、シリカ；潤滑剤、例えば라우リル酸ナトリウム、グリセロール等を使用して調製される。

【0070】注射剤、液剤、乳剤、懸濁剤、シロップ剤及びエアゾール剤は、活性成分の溶剤、例えば水、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ポリエチレングリコール；界面活性剤、例えばソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、水素添加ヒマシ油のポリオキシエチレンエーテル、レシチン；懸濁剤、例えばカルボキシメチルナトリウム塩、メチルセルロース等のセルロース誘導体、トラガント、アラビアゴム等の天然ゴム類；保存剤、例えばパラオキシ安息香酸のエステル、塩化ベンザルコニウム、ソルビン酸塩等を使用して調製される。

【0071】経皮吸収型製剤である軟膏には、例えば白色ワセリン、流動パラフィン、高級アルコール、マクロゴール軟膏、親水軟膏、水性ゲル基剤等が用いられる。坐剤は例えばカカオ脂、ポリエチレングリコール、ラノリン、脂肪酸トリグリセライド、ココナット油、ポリソルベート等を使用して調製される。

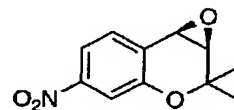
【0072】

【実施例】以下、本発明を実施例にて詳述するが、本発明はこれらの実施例に何ら限定されるものではない。

【0073】合成例1

【0074】

【化10】



【0075】光学活性3,4-エポキシ-3,4-ジヒドロ-2,2-ジメチル-7-ニトロ-2H-1-ベンゾピラン

2,2-ジメチル-7-ニトロ-2H-1-ベンゾピラン (1.026g、5.0mmol)、4-フェニルピリジン-N-オキシド (17.1mg、0.10mmol)、マンガン-サレン錯体 (IX) (下式を参照) 51.8mg、0.05mmol (この化合物は既知であり米国特許5420314に準じて合成できる。) を塩化メチレン (7.5ml) に溶解し、0℃で次亜塩素酸ナトリウム3.4ml (1.77mol/l) を10分間かけて滴下した。1時間後次亜塩素酸ナトリウム0.6mlを、2時間後に次亜塩素酸ナトリウム0.3mlを加えた後、さらに0℃で1時間攪拌した。塩化メチレン層を分液した後、水層はクロロホルムで2回抽出した。有機層を合わせ水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去して褐色油状物質を得た。この油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付

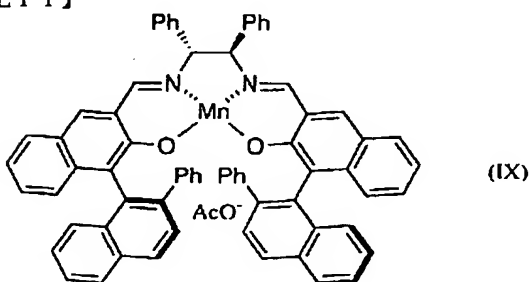
し(溶出溶媒、ヘキサン：酢酸エチル=9：1(V/V))表題化合物(1.026g、93%)を油状物質として得た。

【0076】¹H-NMR(CDC1₃) δ:1.27(s, 3H), 1.59(s, 3H), 3.48(d, J=4.5Hz, 1H), 3.89(d, J=4.5Hz, 1H), 7.32(d, J=8Hz, 1H), 7.48-7.81(m, 2H)

光学純度 >99% [カラム：キラルセルO] (ダイセル化学工業株式会社製)、移動相：ヘキサン/イソプロパノール=4/1、検出波長：254nm、流速：0.5ml/分、カラム温度：40℃、保持時間：17.0分(光学異性体は35.9分)

【0077】

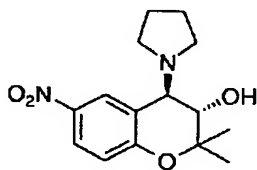
【化11】



【0078】合成例2

【0079】

【化12】



【0080】3,4-ジヒドロ-2,2-ジメチル-6-ニトロトランス-4-(1-ピロリジニル)-2H-1-ベンゾピラン-3-オール

3,4-エポキシ-3,4-ジヒドロ-2,2-ジメチル-6-ニトロ-2H-1-ベンゾピラン(790mg、3.6mmol)をエタノール(9ml)に溶解させた後、ピロリジン(450μl、5.4mmol)を加え1時間加熱還流を行なった。室温まで冷却した後、溶媒を留去し、褐色の油状物質を得た。この油状物質をシリカゲルカラムカラムクロマトグラフィーに付し(溶出溶媒、ヘキサン：酢酸エチル=5：1(V/V))表題化合物(624mg、59%)を黄色結晶として得た。

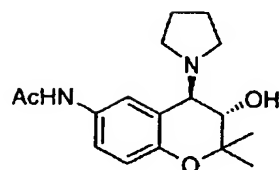
【0081】¹H-NMR(CDC1₃) δ:1.26(s, 3H), 2.03(s, 3H), 1.75-2.05(m, 4H), 2.71-3.19(m, 5H), 3.55(d, J=10Hz, 1H), 3.99(d, J=10Hz, 1H), 6.75(d, J=9Hz, 1H), 7.78-7.83(m, 2H)

MS: 292(M⁺), 221(100%), 203(53%), 163(43%)

【0082】合成例3

【0083】

【化13】



【0084】6-アセチルアミノ-3,4-ジヒドロ-2,2-ジメチルトランス-4-(1-ピロリジニル)-2H-1-ベンゾピラン-3-オール

6-アセチルアミノ-3,4-エポキシ-3,4-ジヒドロ-2,2-ジメチル-2H-1-ベンゾピラン(960mg、4.1mmol)をエタノール(20ml)に溶解させた後、ピロリジン(410μl、4.9mmol)を加え1.5時間加熱還流を行なった。室温まで冷却した後、溶媒を留去し、褐色の油状物質を得た。この油状物質をシリカゲルカラムカラムクロマトグラフィーに付し(溶出溶媒、メタノール：酢酸エチル=20：1(V/V))表題化合物(1.229g、98%)を黄色結晶として得た。

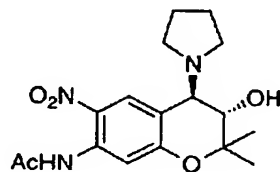
【0085】¹H-NMR(CDC1₃) δ:1.20(s, 3H), 1.48(s, 3H), 1.71-2.21(m, 4H), 2.11(s, 3H), 2.68-3.23(m, 5H), 3.51(d, J=10Hz, 1H), 3.92(d, J=10Hz, 1H), 6.64(d, J=9Hz, 1H), 6.84-7.09(m, 1H), 7.12-7.42(m, 1H), 7.51-7.67(m, 1H)

MS: 304(M⁺), 232(100%), 173(45%)

【0086】合成例4

【0087】

【化14】



【0088】6-アセチルアミノ-3,4-ジヒドロ-2,2-ジメチルトランス-4-(1-ピロリジニル)-2H-1-ベンゾピラン-3-オール

7-アセチルアミノ-3,4-エポキシ-3,4-ジヒドロ-2,2-ジメチル-6-ニトロ-2H-1-ベンゾピラン(606mg、2.2mmol)をエタノール(23ml)に溶解させた後、ピロリジン(275μl、3.3mmol)を加え1時間加熱還流を行なった。室温まで冷却した後、溶媒を留去し、褐色の油状物質を得た。この油状物質をシリカゲルカラムカラムクロマトグラフィーに付し(溶出溶媒、ヘキサン：酢酸エチル=3：1(V/V))表題化合物(582mg、76%)を黄色結晶として得た。

【0089】¹H-NMR(CDC1₃) δ:1.25(s, 3H), 1.52(s, 3H), 1.70-2.12(m, 4H), 2.22(s, 3H), 2.83-3.16(m, 5

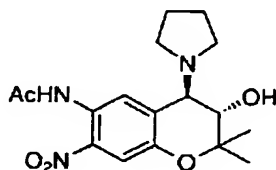
H), 3.50(d, J=10Hz, 1H), 3.93(d, J=10Hz, 1H), 8.10 (s, 2H), 10.33-10.56(brs, 1H)

MS : 350(M+), 277(100%), 232(68%), 162(56%)

【0090】合成例5

【0091】

【化15】



【0092】6-アセチルアミノ-3,4-ジヒドロ-2,2-ジメチル-7-ニトロトランス-4-(1-ピロリジニル)-2H-1-ベンゾピラン-3-オール 6-アセチルアミノ-3,4-エポキシ-3,4-ジヒドロ-2,2-ジメチル-7-ニトロ-2H-1-ベンゾピラン (1.11g, 4.0mmol) をエタノール (20ml) に溶解させた後、ピロリジン (0.57g, 8.0mmol) を加え1時間加熱還流を行なった。室温まで冷却した後、溶媒を留去し、褐色の油状物質を得た。この油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し (溶出溶媒、ヘキサン：酢酸エチル=2:1 (V/V)) 表題化合物 (197mg, 14%) を黄色結晶として得た。

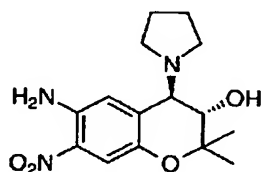
【0093】¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.22(s, 3H), 1.49(s, 3H), 1.75-2.08(m, 4H), 2.21(s, 3H), 2.62-3.29(m, 5H), 3.50(d, J=10Hz, 1H), 3.95(d, J=10Hz, 1H), 7.47(s, 1H), 8.54(s, 1H), 9.62-10.02(brs, 1H)

MS : 349(M⁺), 277(100%), 218(41%), 162(28%)

【0094】合成例6

【0095】

【化16】



【0096】6-アミノ-3,4-ジヒドロ-2,2-ジメチル-7-ニトロトランス-4-(1-ピロリジニル)-2H-1-ベンゾピラン-3-オール 6-アセチルアミノ-3,4-ジヒドロ-2,2-ジメチル-7-ニトロトランス-4-(1-ピロリジニル)-2H-1-ベンゾピラン-3-オール (2.54g, 7.3mmol) をエタノール (20ml) に溶解させた後、35%塩酸 (1.50g)、水 (1.5g) を加え2時間加熱還流を行なった。室温まで冷却した後、水を加え飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、クロロホルムで4回抽出した。クロロホルム層を合わせ

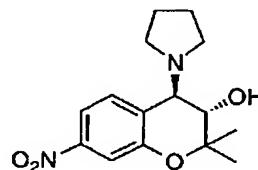
硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し (溶出溶媒、ヘキサン：酢酸エチル=1:2 (V/V)) 表題化合物 (2.22g, 99%) を褐色結晶として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.20(s, 3H), 1.46(s, 3H), 1.65-2.20(m, 4H), 2.71-3.26(m, 5H), 3.63(d, J=10Hz, 1H), 4.43(d, J=10Hz, 1H), 5.54-6.05(brs, 2H), 6.83(s, 1H), 7.46(s, 1H)

10 【0097】合成例7

【0098】

【化17】



【0099】3,4-ジヒドロ-2,2-ジメチル-7-ニトロトランス-4-(1-ピロリジニル)-2H-1-ベンゾピラン-3-オール

3,4-エポキシ-3,4-ジヒドロ-2,2-ジメチル-7-ニトロ-2H-1-ベンゾピラン (812mg, 3.7mmol) をエタノール (8ml) に溶解させた後、ピロリジン (620μl, 7.4mmol) を加え1時間加熱還流を行なった。室温まで冷却した後、溶媒を留去し、褐色の油状物質を得た。この油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し (溶出溶媒、ヘキサン：酢酸エチル=3:1 (V/V)) 表題化合物 (816mg, 76%) をオレンジ色の油状物質として得た。

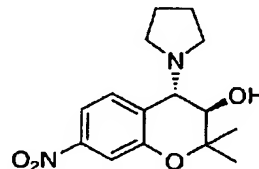
【0100】¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.24(s, 3H), 1.51(s, 3H), 1.68-2.09(m, 4H), 2.58-3.31(m, 5H), 3.61(d, J=10Hz, 1H), 3.99(d, J=10Hz, 1H), 7.20-7.75(m, 3H)

MS : 292(M⁺), 220(100%), 203(14%), 163(13%)

【0101】合成例8

【0102】

【化18】



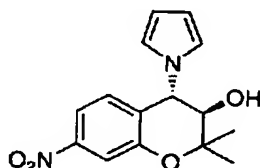
【0103】光学活性3,4-ジヒドロ-2,2-ジメチル-7-ニトロトランス-4-(1-ピロリジニル)-2H-1-ベンゾピラン-3-オール 合成例1で得られた光学活性3,4-エポキシ-3,4-ジヒドロ-2,2-ジメチル-7-ニトロ-2H-1-ベンゾピラン (664mg, 3.0mmol) をエ

タノール (6 ml) に加え 50℃ で加熱溶解させた後、ピロリジン (500 μl、6.0 mmol) を加え 1 時間加熱還流した。室温に戻した後、溶媒を留去し得られた油状残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し (溶出溶媒、ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1 (V/V)) 表題化合物 (757 mg、86%) をオレンジ色の油状物質として得た。スペクトルデータは合成例 7 と一致した。

【0104】合成例 9

【0105】

【化19】



【0106】3, 4-ジヒドロ-2, 2-ジメチル-7-ニトロトランス-4-(1-ピロリル)-2H-1-ベンゾピラン-3-オール

4-アミノ-3, 4-ジヒドロ-2, 2-ジメチル-7-ニトロトランス-2H-1-ベンゾピラン-3-オール (311 mg、1.3 mmol) を酢酸 (6 ml) に溶解し、2, 5-ジメトキシテトラヒドロフラン

(0.19 ml、1.44 mmol) を加え 60℃ で 1.5 時間攪拌した。室温に戻した後、飽和炭酸水素ナトリウムを加えクロロホルムで 3 回抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し (溶出溶媒、ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1 (V/V)) 表題化合物 (299 mg、80%) を黄色油状物質として得た。

【0107】¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.30(s, 3H), 1.53(s, 3H), 2.49-2.94(brs, 1H), 3.86(d, J=10Hz, 1H), 4.87(d, J=10Hz, 1H), 5.94-6.23(m, 2H), 6.39-6.84(m, 3H), 7.30-7.65(m, 2H)

MS: 289(M+1), 288(M'), 217(22%), 180(38%), 68(35%)

【0108】〔製剤例〕

【0109】製剤例 1

錠剤

合成例化合物 4	10 g
乳糖	260 g
微結晶セルロース	600 g
コーンスターチ	350 g
ヒドロキシプロピルセルロース	100 g
CMC-Ca	150 g
ステアリン酸マグネシウム	30 g
全量	1,500 g

上記成分を常法により混合したのち 1 錠中に 1 mg の活性成分を含有する糖衣錠 10,000 錠を製造する。

50

【0110】製剤例 2

カプセル剤

合成例化合物 4	10 g
乳糖	440 g
微結晶セルロース	1,000 g
ステアリン酸マグネシウム	50 g
全量	1,500 g

上記成分を常法により混合したのちゼラチンカプセルに充填し、1 カプセル中に 1 mg の活性成分を含有するカプセル剤 10,000 カプセルを製造する。

10

【0111】製剤例 3

軟カプセル剤

合成例化合物 4	10 g
PEG 400	479 g
飽和脂肪酸トリグリセライド	1,500 g
ハッカ油	1 g
ポリソルベート(Polysorbate)80	10 g
全量	2,000 g

上記成分を混合したのち常法により 3 号軟ゼラチンカプセルに充填し、1 カプセル中に 1 mg の活性成分を含有する軟カプセル剤 10,000 カプセルを製造する。

20

【0112】製剤例 4

軟膏

合成例化合物 4	1.0 g
流動パラフィン	10.0 g
セタノール	20.0 g
白色ワセリン	68.4 g
エチルパラベン	0.1 g
メントール	0.5 g
全量	100.0 g

上記成分を常法により混合し、1% 軟膏とする。

【0113】製剤例 5

坐剤

合成例化合物 4	1 g
ウィットップゾール H15	478 g
ウィットップゾール W35	520 g
ポリソルベート(Polysorbate)80	1 g
全量	1,000 g

「トリグリセライド系化合物の商標名

40

ウィットップゾール=Wit e p s o l l

上記成分を常法により熔融混合し、坐剤コンテナに注ぎ冷却固化して 1 mg の活性成分を含有する 1 g 坐剤 1,000 個を製造する。

【0114】製剤例 6

注射剤

化合物 4	1 mg
注射用蒸留水	5 mL

用時、溶解して用いる。

【0115】〔薬理試験例〕

【0116】心拍数に及ぼす効果

試験方法

ハートレー系雄性モルモットより心臓を摘出し、95%O₂/5%CO₂を通気したKrebs Henseleit液中において右心房を分離した。標本は31℃に維持した栄養液を満たしたオルガンバス中に1gの張力をかけて懸垂した。

【0117】栄養液を交換しながらの平衡化の後、標本にイソプロテレノールを累積的に適用して最大反応を求めた。薬物洗浄後、栄養液を交換しながら60分間の平衡化を行った後、各化合物を適用して作用を観察した。*

*結果は、各化合物100μM及び300μM適用時における作用を、あらかじめ得たイソプロテレノールの最大反応を100%として変化率%で表した。

【0118】結果

本発明に係る化合物は、濃度依存的な心拍数減少作用を示した。

【0119】

【表1】

化 合 物 (合成例番号)	心 拍 数 変 化 率 (%)	
	100 μM	300 μM
1	-5.2	-24.4
2	-11.6	-27.5
3	-14.2	-19.9
4	-18.6	-31.7
5	-26.3	-57.2
6	-28.1	-57.6
7	-23.8	-28.1

【0120】

【発明の効果】本発明に供される化合物は、心筋収縮力※

※を増強し、心機能の改善に有用である。従って、本発明は、有用な心不全治療剤を提供することができる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/445			A 6 1 K 31/445	
31/495			31/495	
31/535			31/535	
31/55			31/55	
// C 0 7 D 311/68			C 0 7 D 311/68	
405/04	2 0 7		405/04	2 0 7
493/04	1 0 6		493/04	1 0 6 A

(72)発明者 山下 徹

埼玉県南埼玉郡白岡町大字白岡1470 日産
化学工業株式会社生物科学研究所内